

Aus dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit
der Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Kardiologie,
Chefarzt Prof. Dr. med. B. Lauer

**Akute hämodynamische Auswirkung der Optimierung des AV-
Intervalls mit der Impedanzkardiographie bei Zwei-
Kammerstimulation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-
Universität Marburg vorgelegt von

Yunis Daralammouri aus Jerusalem

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
16.02.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches:

Dekan: Prof. Dr.med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Bernward Lauer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Sebastian Vogt

Abkürzungsverzeichnis

AVD	A trio v entrikuläres d elay = Atrioventrikuläre Verzögerung
AV- Intervall	A trio v entrikuläres Intervall
DCM	D ilatative C ardiomyopathie
DFT	d ia s to l ic f illing t ime = DFZ
DFZ	D ia s to l ische F üllungszeit
EF	E jektionsfraktion = linksventrikuläre
Auswurfraction	
GE	G efä ß erkrankung
HMV	H erz- M inuten- V olumen
HZV	H erz- Z eit- V olumen
ICD	I mplantierbarer C ardioverter D efibrillator
ICT	i sovolumetric c ontraction t ime = isovolumetrische Kontraktionszeit
IKG	I mpedanz k ardiographie
KHK	K oronare H erz k rankheit
LA	L inkes A trium = linker Vorhof
LV	L inker V entrikel bzw. linksventrikulär
LVEDD	L inksventrikulärer e nd d ia s to l ischer D urchmesser
MK	M itralklappe
MW	M ittelwert
NYHA	N ew Y ork H ear t A ssociation
PEP	p reejection p eriod = Präejektionszeit
STW	S tandardab w eichung
SV	Herz s chlag v olumen
VS	V entrikel s pike
VTI	v elocity- t ime- i ntegral = Fluß-Geschwindigkeits-Integral

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Grundlagen	8
1.2. Physiologie der AV- Sequenz	10
1.2.1 Atrioventrikuläres Delay (AV-Delay)	11
1.2.2 Methoden zur Optimierung des AV-Delays	14
1.2.3 Die Impedanzkardiographie	17
1.2.3.1 Messmethode	17
1.2.3.2 Historische Entwicklung	19
1.2.3.3 Anatomische und physiologische Einflussfaktoren	19
1.2.3.4 Stellenwert der Impedanzkardiographie als hämodynamisches	
Messinstrument	19
1.2.3.5 Reproduzierbarkeit impedanzplethysmographischer Messungen	20
1.2.3.6 Einsatzgebiete der Impedanzkardiographie bei hämodynamischen	
Fragestellungen bei Schrittmacherpatienten	20
1.2.3.7 Einschränkungen der Anwendbarkeit	22
2. Methoden	23
2.1 Studienpatienten	23
2.1.1 Demographische Daten	23

2.1.2 Vorerkrankungen	24
2.1.3 Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation	25
2.1.4 Elektrokardiographische Daten	26
2.2 Einschlusskriterien	27
2.3 Ausschlusskriterien	27
2.4 Messmethoden	27
2.4.1 Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion	27
2.4.2 Bestimmung des Herzschlagvolumens	27
2.4.3 Programmierung des Zweikammer-Schrittmachers	31
2.5 Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion	32
3.2 Analyse des Einflusses unterschiedlicher AV-Intervall-Zeiten auf das Herzschlagvolumen	34
3.2.1 Das Herzeitvolumen bei eigener Überleitung	34
3.2.2 Einfluss unterschiedlichen AV-Intervall-Zeiten auf das Herzschlagvolumen	35
3.2.2.1 Akute Auswirkungen der Zweikammer-Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall auf das Herzschlagvolumen	36
3.2.2.2 Akute Auswirkungen der Zweikammer-Stimulation mit Optimierung des AV- Intervalls auf das Herzschlagvolumen	36

3.2.2.3 Vergleich der Hämodynamik bei Zweikammer-Stimulation nach einer Optimierung des AV-Intervalls versus Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall	38
3.2.2.4 Wie groß ist die maximale- und minimale Verbesserung zwischen einer Optimierung des AV-Intervalls versus Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall	40
3.2.2.5 Vergleich der Herzzeitvolumina unter optimalem AV-Intervall versus Standard- AV-Intervall (150 ms)	40
3.2.2.6 Vergleich der Herzzeitvolumina unter eigener Überleitung versus Standard-AV-Intervall (150 ms)	41
3.2.2.7 Vergleich der Herzzeitvolumina bei allen eingestellten AV-Intervallen sowie bei eigener AV-Überleitung	43
3.3 Analyse des Herzzeitvolumens unter dem optimierten AV-Intervall in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion	44
3.4 Analyse der AV-Zeiten	46
3.5. Analyse der Verteilung der hämodynamisch günstigen AV-Intervalle: Gibt es ein Standard-optimales AV-Intervall oder muss bei jedem Patienten individuell programmiert werden?	47
3.6 Vergleich der optimalen und ungünstigsten AV-Zeiten in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion	48

<i>3.7 Analyse des durch Impedanzkardiographie bestimmten mittleren Herzschlagvolumens, in Abhängigkeit von der PQ-Zeit</i>	52
4. Diskussion	55
5. Zusammenfassung	66
6. Abstract	68
7. Literaturverzeichnis	70
8. Verzeichnis der akademischen Lehrer	79
9. Danksagung	79
10. Publikationen	80

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

Seit der Implantation des ersten Herzschrittmachers 1958 durch Senning und Elmqvist, welcher nur eine epikardiale Elektrode besaß und starr mit einer festen Frequenz von 70 Schlägen pro Minute stimulierte, hat sich die Herzschrittmachertherapie zum etablierten Therapieverfahren zur Behandlung symptomatischer bradykarder Herzrhythmusstörungen entwickelt (Furman 2003).

Zweikammer-Schrittmacher ermöglichen durch eine sequentielle Stimulation vom Vorhof und Herzkammer einen physiologisch Kontraktionsablauf als dies bei Einkammer-Schrittmacher möglich ist (Lüderitz 1986). Die Verzögerung zwischen der Abgabe des Stimulationsimpulses durch die Vorhof- und die Kammerelektrode wird AV-Verzögerung (auch AV-Zeit) genannt. Dieses Zeitintervall bestimmt wesentlich die zeitliche Synchronisation zwischen Kammer- und Vorhofkontraktion, was die Voraussetzung für den hämodynamischen Vorteil dieser Stimulationsart ist. Ungünstige Werte für die AV-Zeit können eine Schlagvolumenabnahme von bis zu 30% verursachen und sich unter Umständen ungünstig auf den kardialen Krankheitsverlauf auswirken (Dryander; Yashar, Kitzes et al. 1980; Kruse, Arnman et al. 1982).

Die vorliegende Arbeit untersucht den akuten Effekt unterschiedlich programmierter AV-Zeiten auf das durch Impedanzkardiographie ermittelte Herzschlagvolumen bei Patienten mit implantiertem Zweikammer-Schrittmacher bzw-ICD

In diesem Zusammenhang sollten die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Lässt sich das Schlagvolumen unter Stimulation gegenüber der eigenen Überleitung verbessern?
2. Wie groß ist die Differenz zwischen eigener Überleitung und dem optimierten AV-Intervall?
3. Lässt sich die Hämodynamik unter Stimulation gegenüber der eigenen Überleitung verschlechtern?

4. Wie groß ist die Differenz zwischen eigener Überleitung und dem ungünstigen AV-Intervall?
5. Wie ausgeprägt ist die Verbesserung?
6. Wie ausgeprägt ist die Verschlechterung?
7. Gibt es ein generelles-optimales AV-Intervall oder muss bei jedem Patienten individuell programmiert werden?
8. Sind die Antworten auf die o. g. Fragen abhängig von der LV-Pumpfunktion?
9. Sind die Antworten auf die o. g. Fragen unterschiedlich bei verschiedenen PQ-Zeiten?

1.2. Physiologie der AV-Verzögerung

Durch die Dauer der atrioventrikulären Überleitung (AV-Verzögerung) wird im Wesentlichen die mechanische Sequenz der atrialen und ventrikulären Systole bestimmt. Der zeitliche Abstand einer der Ventrikelkontraktion vorgeschalteten Vorhofkontraktion beeinflusst den linksventrikulären Füllungszustand und den Vorhofdruck und somit auch systolische Parameter. Durch die Programmierung der AV-Verzögerung wird der Zeitpunkt der Vorhofkontraktion und somit der Mitralklappenschluss und die Diastolendauer festgelegt (Nishimura, Hayes et al. 1995).

Eine zu lange AV-Verzögerung führt zu einer zeitlichen Entkopplung der atrialen und ventrikulären Kontraktion (= diastolische Entkopplung). Durch die frühe atriale Systole und dadurch zu frühe Entleerung des Atriums kommt es zu einem Abfall des Vorhofdruckes unterhalb des Ventrikeldrucks und somit zu einem frühzeitigen, passiven Schluss der Mitralklappe. Dies hat eine verkürzte diastolische Füllungszeit (DFZ) mit Begünstigung einer präsysstolischen (diastolischen) Mitralinsuffizienz zur Folge. Gleichzeitig kommt es zum Verlust des sogenannten „atrialen kicks“ (direkte präsysstolische LV-Füllung) und zum Anstieg des linksatrialen Mitteldruckes (Skinner, Mitchell et al. 1963; Nishimura, Hayes et al. 1995).

Eine zu kurze AV-Verzögerung führt zu einer langen diastolischen Füllungszeit, die atriale Systole findet aber zeitgleich mit der ventrikulären Kontraktion statt, so dass die Vorhofkontraktion gegen die geschlossene Mitralklappe erfolgt (Vorhofpfropfung) (Ausubel, Boal et al. 1985). Der „atriale kick“ der präsysstolischen Ventrikelfüllung fehlt und es kommt zu einem Anstieg des linksatrialen Mitteldruckes durch die unvollständige Entleerung des Vorhofes und zum Abfall des Aortenflusses und –druckes. Bei Untersuchungen an Patienten mit Zweikammer-Schrittmachern ist die Dauer der diastolischen Füllungszeit dabei invers mit der AV-Verzögerung korreliert, je länger die AV-Verzögerung, desto kürzer die diastolische Füllungszeit und je kürzer die AV-Verzögerung, desto länger die diastolische Füllungszeit. Durch die Programmierung einer optimalen AV-Verzögerung soll erreicht werden, dass die atriale Systole, zur Verbesserung der Hämodynamik, unmittelbar vor Beginn der ventrikulären Kontraktion erfolgt (Braunwald, Brockenbrough et al. 1961; Frahm, Braunwald et al. 1961).

Eine diastolische Optimierung bedeutet, wie oben erwähnt, ein optimales Timing der linksatrialen Systole in Beziehung zur linksventrikulären Kontraktion mit einer Maximierung der diastolischen Ventrikelfüllung und möglichst mit einer Eliminierung der diastolischen (präsysstolischen) Mitralsuffizienz.

Eine systolische Optimierung bedeutet, dass ein maximal hohes Herzminutenvolumen (HZV), eine maximal mögliche Ejektionsfraktion (EF) oder ein maximal mögliches aortales Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) erreicht wird. Weitere Parameter, die eine verbesserte systolische Funktion anzeigen, sind die dopplerechokardiographisch bestimmbaren Zeitintervalle: Präejektionszeit (PEP = Die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur Öffnung der Aortenklappe bzw. der Pulmonalklappe (Ghio, Constantin et al. 2004) und Ejektionszeit (EP). Die PEP ist ein Maß für die interventrikuläre Synchronität und die elektromechanische Kraftherzeugung. Eine kurze PEP deutet auf eine verbesserte interventrikuläre Synchronität hin. Die EP entspricht der Zeitdauer der ventrikulären Austreibungsphase, wobei eine Verlängerung, durch eine Verkürzung der isovolumetrischen Kontraktion, einer verbesserten systolischen Funktion entspricht (Kass, Chen et al. 1999).

1.2.1 Atrioventrikuläre Verzögerung (AV-Delay)

Durch die Implantation von Zweikammer- oder biventrikulären Schrittmachersystemen mit Vorhofbeteiligung wird ein artifizielles Reizleitungssystem geschaffen, welches den jeweiligen individuellen Verhältnissen angepasst werden muss. Die atrioventrikuläre Verzögerung (AV-Delay) bei Zweikammer-Schrittmachern beschreibt das Zeitintervall, welches von einer Vorhofstimulation des Schrittmachers, bzw. einer wahrgenommenen intrinsischen Vorhofdepolarisation, bis zur Kammererregung maximal verstreichen darf. Während die Stimulation den Erregungsablauf im Herzen zeitlich definiert startet, findet die Wahrnehmung erst statt, wenn die Depolarisationsfront spontan ablaufender P-Wellen die Detektionselektrode erreicht hat. Stimulations- und Wahrnehmungereignisse definieren somit nicht die gleichen Zeitpunkte (Abbildung 1 und 2) (Gerd Fröhlig 2006). Traditionelle Programmierungen sehen hierfür eine Dauer von 120 – 180 ms vor (Christof Kolb 2008). Wird nach Vorhofstimulation oder Wahrnehmung eine ventrikuläre Erregung an der ventrikulären Sonde vor

Ablauf der eingestellten AV-Zeit des Schrittmachers wahrgenommen, so wird die Stimulation im Ventrikel inhibiert. Erfolgt keine ventrikuläre Wahrnehmung innerhalb der eingestellten AV-Zeit, wird ventrikulär stimuliert.

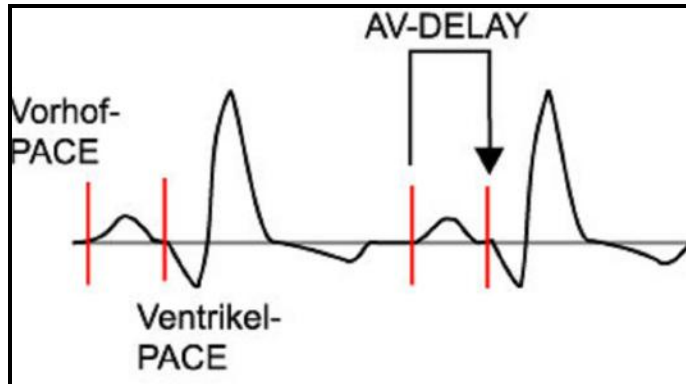


Abbildung 1: Sequentielle Stimulation

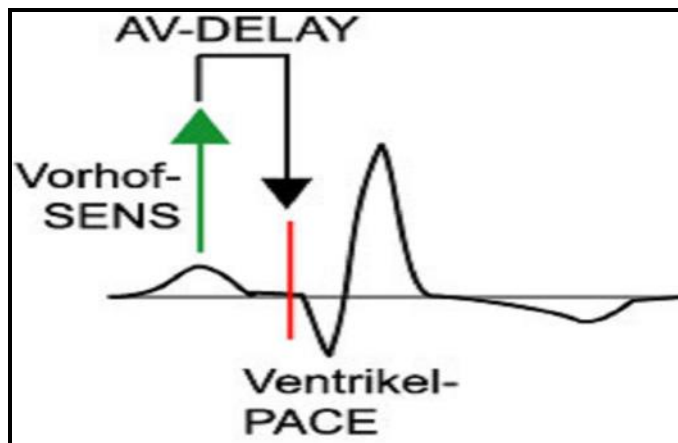


Abbildung 2: Vorhofgeführte Ventrikelstimulation

Die technische AV-Zeit des Herzschrittmachers entspricht keiner direkt messbaren Zeit im Oberflächen-EKG und ist vor allem nicht mit der PQ-Zeit identisch. Vielmehr setzt sie sich aus einer intraatrialen Leitungszeit (Leitungszeit zwischen Vorhofsonde und AV-Knoten), der Leitungsverzögerung im AV-Knoten selbst und einer intraventrikulären Leitungszeit (zwischen AV-Knoten und ventrikulärer Schrittmachersonde) zusammen (Wiegand 2008). Die interatriale Leitungszeit ist physiologisch zwischen 70 und 95 ms und kann bei Verbreiterung der P-Welle im EKG (> 110 ms) oder bei vergrößertem Vorhofdurchmesser in der

Echokardiographie (> 40 mm) bis auf 135 ms verlängert sein (Josephson, Kastor et al. 1977; Josephson, Scharf et al. 1977; Leier, Jewell et al. 1979; Ausubel, Klementowicz et al. 1986). Die Dauer des optimalen AV-Intervalls ist interindividuell sehr unterschiedlich. Dies ist in erster Linie auf beträchtliche Unterschiede in den schrittmacherbedingten interatrialen Leitungszeiten zurückzuführen (Leier, Jewell et al. 1979; Camous, Raybaud et al. 1993). Durch das programmierte AV-Delay kann bei konventionellen Zweikammer-Schrittmachern nur die rechtskardiale Vorhof-Kammer-Sequenz verändert werden. In früheren Studien (Braunwald, Brockenbrough et al. 1961; Frahm, Braunwald et al. 1961) konnte gezeigt werden, dass ein optimales AV-Delay physiologisch dann vorhanden ist, wenn am Ende der atrialen Kontraktion (A-Welle) die Mitralklappe durch den Beginn der ventrikulären Kontraktion geschlossen wird. Hierdurch kommt dem diastolischen Fluss bei der AV-Zeitprogrammierung eine entscheidende Bedeutung zu (= diastolische Optimierung).

Bei Einführung der vorhofsynchronen Ventrikelstimulation wurden überwiegend invasive Untersuchungen zur Bestimmung kardialer systolischer Parameter (Auswurfleistung) durchgeführt, wobei eine verbesserte Hämodynamik unter Optimierung des AV-Delays festgestellt wurde, ohne jedoch die eigentlichen physiologisch-hämodynamischen Vorgänge erklären zu können. Des Weiteren wurden invasiv die intrakardialen Latenz- und Leitungszeiten bestimmt, was zu einem größeren Verständnis der AV-sequentiellen Stimulation und des „artificialen Reizleitungssystems“ geführt hat, jedoch in der klinischen Routineprogrammierung nicht praktikabel ist.

Durch den Einsatz der Echokardiographie und Dopplerechokardiographie kann die diastolische Ventrikelfüllung nicht-invasiv beurteilt und die Auswirkungen unterschiedlicher AV-Delay-Programmierungen auf die diastolischen Flussverhältnisse über den AV-Klappen routinemäßig untersucht werden. Dadurch kann die Programmierung des AV-Delays individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Gleichzeitig können weitere Erkenntnisse über die diastolische Hämodynamik bei AV-Delay-Veränderungen gewonnen werden. Von verschiedenen Untersuchern und Studiengruppen wurden Arbeiten zur Bestimmung des optimalen AV-Delays sowohl durch invasive, als auch durch nicht-invasive Methoden durchgeführt (Capucci, Romano et al. 1999; Koglek W 2000). Dabei zeigte sich eine große Spannbreite der Ergebnisse, so dass ein

„einheitlich optimales AV-Delay“ nicht angenommen werden kann. Vielmehr zeigt die große interindividuelle Streuung, dass die Optimierung des AV-Delays individuell vorgenommen werden sollte (Hemmer W 1992).

Insgesamt führt die individuelle Optimierung des AV-Delays eines Zweikammer-Schrittmachers zu verbesserten systolischen und auch diastolischen Parametern, wobei die Datenlage vor allem für Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion nicht einheitlich ist (Rao, Winzelberg et al. 1985; Videen, Huang et al. 1986). Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und Linksschenkelblock (Asynchronie) konnte bei biventrikulärer Stimulation in einer invasiven Messung während der Schrittmacherimplantation ein positiver Effekt der AV-Delay-Optimierung auf die systolische Druck-Volumen-Korrelation (dp/dt) festgestellt werden (Auricchio, Stellbrink et al. 1999).

1.2.2 Methoden zur Optimierung des AV-Delays

In der klinischen Praxis wurden verschiedene Methoden der AV-Delay-Optimierung erprobt. Verfahren, bei denen hämodynamische Kenngrößen invasiv bestimmt werden, wie Linksherzkatheter, Rechtsherzkatheter und PiCCO (**P**ulse **i**nduced **C**ontour **c**ontinuos **C**ardiac **O**utput), sind aufgrund der Invasivität, möglicher Komplikationen, sowie des notwendigen Zeitaufwandes in der Routine im Hintergrund gerückt.

Kalkulierende Verfahren orientieren sich an der einmaligen Messung von Zeitintervallen. Unter ihnen hat sich das von Ritter et al. vorgeschlagene Verfahren (Abb. 3) der diastolischen Optimierung mittels dopplerechokardiographischer Darstellung des Mitralklappeneinstromprofils etabliert (P. Ritter 1995). Die Optimierung des AV-Intervalls mittels Doppler-Echokardiographie ist jedoch zeitaufwändig (Wu, Gu et al. 2006).

Einfacher und in der Schrittmachersprechstunde leicht und schnell durchführbar ist die EKG-geführte AV-Zeit-Optimierung nach Koglek (Abb. 4). Die Methode beruht auf der Beobachtung, dass der Mitralklappenschluss zeitlich mit der Spitze der R-Zacke im Oberflächen-EKG zusammenfällt (Koglek W 2000). Ein weiteres Verfahren zur Optimierung der AV-Zeit ist die Impedanzkardiographie (IKG). Die

IKG ist leicht anwendbar und reagiert sensibler auf hämodynamische Veränderungen. In dieser Arbeit wird die IKG als hämodynamisches Messinstrument zur Optimierung des AV-Intervalls vorgestellt. In Tabelle 1 sind noch einmal die gebräuchlichsten Methoden zur AV-Zeit-Optimierung zusammengefasst.

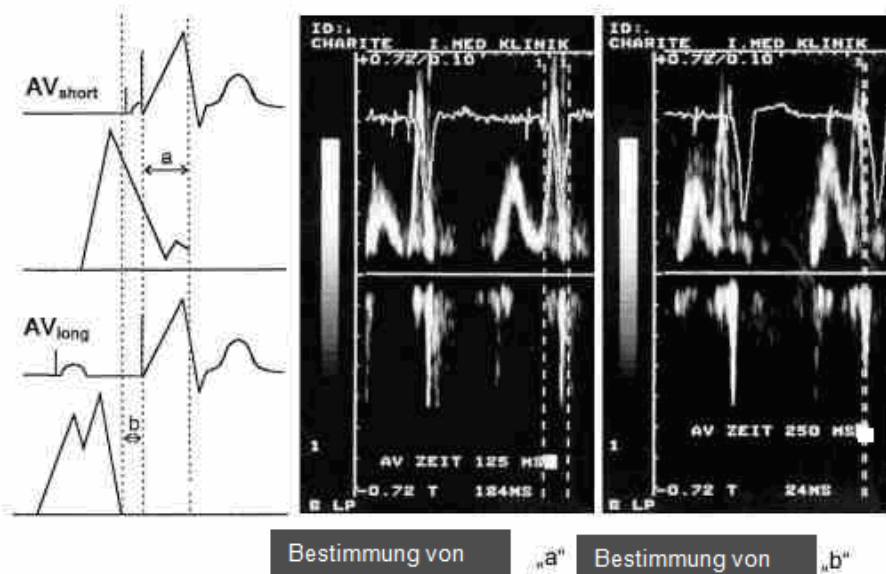


Abbildung 3: Bestimmung der optimierten AV-Zeit nach Ritter, $AVD_{optimal} = AV_{lang} - (a-b)$, a = Zeitintervall: VS bis MKS bei AVD kurz, b = Zeitintervall: VS bis MKS bei AVD lang (nach (Melzer, Borges et al. 2004))

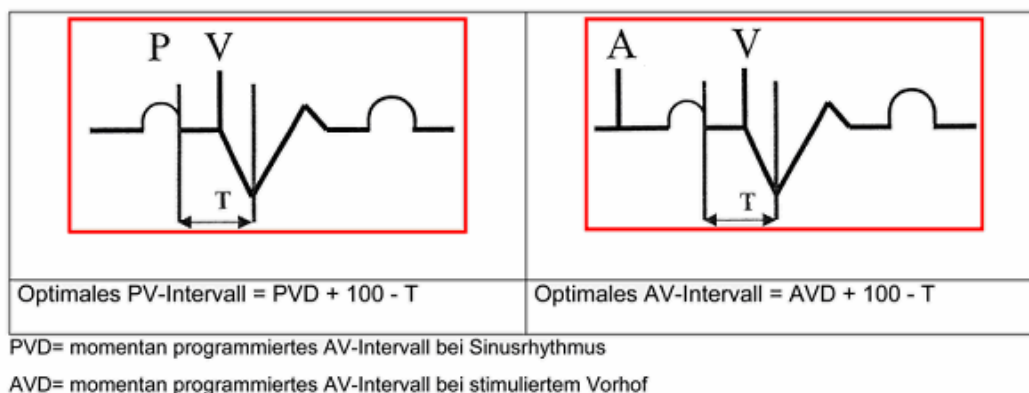


Abbildung 4: AV-Zeit-Optimierung nach der Oberflächen-EKG-Methode (optimales PV-Intervall = $PVD + 100 - T$; optimales AV-Intervall = $AVD + 100 - T$). PVD momentan programmiertes AV-Intervall bei Sinusrhythmus, AVD momentan programmiertes AV-Intervall bei stimuliertem Vorhof. (Nach (Koglek W 2000))

Tabelle 1: Methoden zur Optimierung der AV-Zeiten

	Parameter	Methode
I.	Diastolische Optimierung	
1.	Invasiv	
a.	Pulmonalkapillärer Druck	Rechtsherzkatheter
2.	Nicht-invasiv	
a.	Mitralklappenregurgitation (Capucci, Romano et al. 1999)	Doppler-Echokardiographie
b.	Approximierung Des optimalen AVD (Ismer 2004)	Linkskardiale Ösophagus-Elektrographie
c.	Approximierung Des optimalen AVD (Koglek W 2000)	Oberflächlichen-EKG
II.	Systolische Optimierung	
1.	Invasiv	
a.	Systolischer Druckgradient	Linksherzkatheter
b.	Herzzeitvolumenbestimmung	PICCO, Rechtsherzkatheter
2.	Nicht-invasiv	
a.	Ejektionsfraktion (Frielingsdorf, Deseo et al. 1996; Melzer, Borges et al. 2004)	Radionuklidventrikulographie
b.	Schlagvolumen (Kindermann, Frohlig et al. 1997)	Impedanzkardiographie
c.	QT-Intervall (Ishikawa, Sugano et al. 1999)	EKG
d.	Herzzeitvolumen durch CO2 Rückatmungsmethode (Modena, Rossi et al. 1996)	Spiroergometrie

1.2.3 Die Impedanzkardiographie

1.2.3.1 Messmethode

Die Impedanzkardiographie (IKG) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung kardiovaskulärer Funktionsparameter über Messungen der thorakalen Bioimpedanz. Der Begriff der thorakalen elektrischen Bioimpedanz beschreibt den elektrischen Widerstand des gesamten Brustkorbs bzw. dessen Leitfähigkeit gegenüber der Applikation eines hochfrequenten Wechselstroms mit geringer Amplitude (Reuter and Goetz 2005).

Mit der Impedanzkardiographie wird die durch die Herztätigkeit verursachte Änderung des transthorakalen elektrischen Widerstands erfasst. Die Elektrodenapplikation (Ovsyshcher and Furman 1993) am Patienten ist in Abb. 5 dargestellt. Mit Hilfe zweier Elektrodenpaare seitlich am Hals und an der lateralen unteren Thoraxapertur wird ein hochfrequenter und niedrigamplitudiger elektrischer Wechselstrom in den Thorax geleitet. Frequenz und Intensität des Wechselstroms sind so gewählt, dass eine neuromuskuläre Stimulation ebenso ausgeschlossen ist wie eine Interferenz mit implantierten Herzschrittmachern (Kindermann 2004).

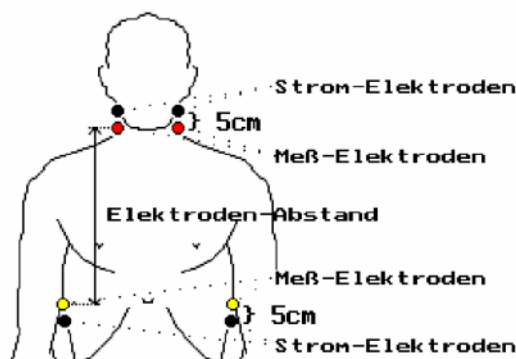


Abbildung 5: Ableitung des Impedanzkardiogramms mit 4 Elektrodenpaaren. Die beiden äußeren Elektrodenpaare dienen der Stromapplikation, die beiden inneren der Spannungsmessung. Zusätzlich kann über die inneren Elektroden ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden. Modifiziert nach (Breuel 1998)

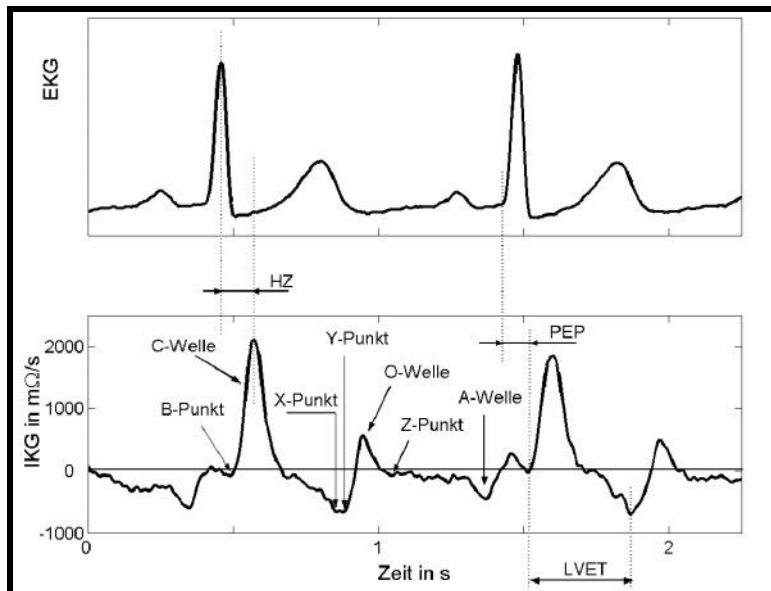


Abbildung 6: Zeitlicher Bezug von EKG und IKG. Die zeitlichen Abstände Präejectionsperiode (*PEP*), linksventrikuläre Ejektionszeit (*LVET*) und die Heather-Zeit (*HZ*) sind gut zu erkennen, mod. nach (Doerr Th 1994), X Aortenklappenschluss. Y Pulmonalklappenschluss. O Mitralklappenöffnung, A atriale Kontraktion. R Reflektion nach atrialer Relaxation. C isovolumetrische ventrikuläre Kontraktion. B Aortenklappenöffnung. E maximale Auswurfgeschwindigkeit.

Das gemessene Impedanzsignal besteht aus der Grundimpedanz (Z_0) und aus der atmungsbedingten sowie der pulssynchronen Impedanzänderung. Die beiden letztgenannten bilden gemeinsam das Z-Signal. Die Grundimpedanz Z_0 beschreibt die statische Komponente (bei gesunden Männern ca. 25 Ω , bei gesunden Frauen ca. 30 Ω). Im Vergleich zu der atmungsbedingten Impedanzänderung (0,5 bis 2 Ω) ist der prozentuale Anteil der pulssynchronen Änderung (0,1 bis 0,2 Ω) relativ gering (Doerr Th 1994).

Durch Differenziation des Z-Signals entsteht das Impedanzkardiogramm (IKG), das Aufgrund des Hochpasscharakters der Differenziationsoperation bereits einem geringeren Atmungseinfluss unterliegt als das Z-Signal. Zudem lassen sich physiologische Ereignisse besser im IKG beobachten. Abbildung 6 stellt EKG und IKG im zeitlichen Bezug zueinander dar.

Die Zeit von der Q-Zacke im EKG bis zum Beginn der systolischen Welle (C-Welle) wird als Präejectionsperiode (*PEP*) bezeichnet. Die linksventrikuläre Ejektionszeit (*LVET*) lässt sich ebenfalls gut im IKG erkennen (Lababidi, Ehmke et al. 1970), wobei dies auch für die Heather Zeit (*HZ*) als das Zeitintervall von der R-Zacke im EKG bis zum Maximum des systolischen Peaks im IKG gilt.

1.2.3.2 Historische Entwicklung

Bereits 1907 entdeckte Max Cremer, dass sich die elektrische Impedanz des Körpers bei Anwendung eines hochfrequenten Stromes während eines Herzzyklus ändert (Lamberts 1984). 1966 wurde dann von Kubicek der erste kommerziell verfügbare Impedanzkardiograph entwickelt. Kubicek entwickelte eine Formel, mit deren Hilfe die Bestimmung des Schlagvolumens basierend auf IKG-Parametern möglich wurde (Kubicek, Karnegis et al. 1966). Ende der 60er-Jahre war die Methodik auch Gegenstand systematischer Forschung bei der National Aeronautics and Space Administration (NASA) in Verbindung mit nicht-invasivem Herz-Kreislauf-Monitoring auf den Apollo-Flügen (De Maria and Raisinghani 2000).

1.2.3.3 Anatomische und physiologische Einflussfaktoren

Gründe, die zu pulssynchronen Impedanzveränderungen am Thorax führen, sind Reduktion des ventrikulären Blutvolumens (Impedanz steigt), Vergrößerung des aortalen Blutvolumens (Impedanz fällt), Verkleinerung der Lungenimpedanz infolge einer Perfusion und Verkleinerung des spezifischen Blutwiderstandes infolge der Erythrozyten-Ausrichtung (Wang, Haynor et al. 2001).

1.2.3.4 Stellenwert der Impedanzkardiographie als hämodynamisches Messinstrument

Die Impedanzkardiographie (IKG) ist eine etablierte Technik zur hämodynamischen Bewertung und in der Lage, das Herzzeitvolumen auf einer Schlag-zu-Schlag-Basis zu berechnen (Fortin, Habenbacher et al. 2006). Es stützt sich auf die Veränderungen des Widerstandes eines Stromflusses, welcher mittels strategisch platzierter Elektroden durch die Brust geführt wird.

Zahlreiche Untersuchungen haben die Impedanzkardiographie (IKG) mit etablierten invasiven Standardverfahren zur Bestimmung des Herzminutenvolumens – wie der Methode nach Fick, der Indikatorverdünnungsmethode und der Thermodilution– verglichen. Dabei korrelierten die mittels Impedanzkardiographie gemessenen Werte des

Herzzeitvolumens gut mit den mittels Standardmethoden ermittelten Referenzwerten (Lamberts; Belardinelli, Ciampani et al. 1996; Drazner, Thompson et al. 2002; Fortin, Habenbacher et al. 2006).

Auch bei älteren Patienten korreliert das mittels Impedanzkardiographie gemessene Herzzeitvolumen gut und zuverlässig mit dem mittels Thermodilution gemessenen Herzzeitvolumen (Brown, Shoemaker et al. 2005).

1.2.3.5 Reproduzierbarkeit impedanzkardiographischer Messungen

Notwendige Bedingung eines jeden diagnostischen Verfahrens ist die Reproduzierbarkeit intraindividueller Messergebnisse. Diese wird in Bezug auf die Impedanzkardiographie in der Literatur als gut beurteilt (Celsi, Imperatori et al. 1986; Bureau, Tessier et al. 1995; Belardinelli, Ciampani et al. 1996; Critchley, Leung et al. 1996; Barin, Haryadi et al. 2000; Koobi, Kahonen et al. 2003).

Als Einschränkung müssen die Ergebnisse von van Oppen et al. aus dem Jahre 1994 genannt werden. Die Autoren berichteten, dass nur dann reproduzierbare Messergebnisse erzielt wurden, wenn nur morgendliche oder nur nachmittägliche Messungen miteinander verglichen wurden. Da bei Messungen am Morgen eine höhere Reproduzierbarkeit gegeben sei als am Nachmittag, wird vorgeschlagen impedanzkardiographische Messungen am Vormittag durchzuführen (van Oppen, van der Tweel et al. 1994).

1.2.3.6 Einsatzgebiete der Impedanzkardiographie bei hämodynamischen Fragestellungen bei Schrittmacherpatienten

Zur Bearbeitung hämodynamischer Fragestellungen bei Schrittmacherpatienten bietet sich die Impedanzkardiographie als Messinstrument an (Ovsyshcher, Gross et al. 1992; Ovsyshcher and Furman 1993; Ovsyshcher, Zimlichman et al. 1993). Einen direkten Vergleich der Impedanzkardiographie mit der Echokardiographie bei der Optimierung des AV-Intervalls bei Patienten mit Zweikammer-Schrittmachern wurde in mehreren Studien durchgeführt (Kindermann, Frohlig et al. 1997; Kolb HJ 1999), wobei das mittels der Impedanzkardiographie ermittelte optimale AV-Intervall in der Regel kürzer ist als das mittels der Echokardiographie ermittelte (Kirch, Halabi et al. 1989).

In einer Studie (Braun, Schnabel et al. 2005) konnte gezeigt werden, dass eine Optimierung des AV-Intervalls mittels Impedanzkardiographie mit der Optimierung durch Echokardiographie vergleichbar ist, wobei die Impedanzkardiographie sensibler auf kleinere Änderungen reagiert und leichter anwendbar ist.

Eine der häufigsten Fragestellungen aus dem Bereich der „physiologischen Schrittmachertherapie“ betrifft die Wahl der individuell optimalen atrioventrikulären (AV) Verzögerung bei Zweikammer-Herzschrittmachern. Bei Patienten mit höhergradigem AV-Block, bei denen in jedem Fall eine Ventrikelstimulation erforderlich ist, handelt es sich um ein Problem der diastolischen Optimierung. Falls die AV-Verzögerung des Herzschrittmachers so eingestellt wurde, dass das Ende der linksatrialen Kontraktion mit dem Beginn der linksventrikulären Kontraktion zusammenfällt, wird die beste diastolische Füllung erreicht. Am einfachsten lässt sich die optimale Schrittmacher-AV-Zeit in diesem Fall mit Hilfe der Dopplerechokardiographie des transmitralen Einstroms bestimmen (Kindermann, Frohlig et al. 1997). Grundsätzlich ist aber eine AV-Zeitoptimierung auch impedanzkardiographisch durch sukzessive Messung des Schlagvolumens bei verschiedenen AV-Zeiten möglich. Es konnte gezeigt werden, dass die mittels diastolischer (Doppler) und systolischer (Impedanzkardiographie) AV-Zeitoptimierung erhaltenen Werte mäßig, aber signifikant miteinander korrelieren (Kindermann, Frohlig et al. 1997). Anspruchsvoller ist die Frage der optimalen AV-Zeit bei Patienten mit Zweikammer-Herzschrittmacher, die über eine verlängerte, aber grundsätzlich erhaltene intrinsische AV-Überleitung verfügen (Kindermann 2004). Es handelt sich überwiegend um antiarrhythmisch therapierte Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, die über eine Sinusbradykardie schrittmacherpflichtig wurden. Sie wiesen unter reiner Vorhofstimulation, entweder spontan oder antiarrhythmikabedingt, ein verlängertes Intervall zwischen Vorhofstimulus und Q-Zacke auf. Ob diese Patienten hämodynamisch von einer Zweikammerstimulation mit optimiertem AV-Intervall profitieren, hängt im Wesentlichen davon ab, ob die Optimierung der diastolischen Füllung durch eine Korrektur der verlängerten atrioventrikulären Überleitung den negativ inotropen Effekt der rechtsventrikulären Stimulation kompensieren kann (Kindermann 2004). Die Entscheidung für oder gegen eine Zweikammerstimulation mit optimierter AV-Zeit kann in diesem Fall nur getroffen werden, wenn das Schlagvolumen bei

Zweikammerstimulation mit unterschiedlichen AV-Zeiten und zusätzlich bei reiner Vorhofstimulation gemessen wird.

1.2.3.7 Einschränkungen der Anwendbarkeit

Einschränkungen der Methode der Impedanzkardiographie treten unter bestimmten klinischen Bedingungen auf, bei der die intrathorakalen Volumenverschiebungen falsch bewertet werden (Moshkovitz, Kaluski et al. 2004). Die Methode liefert bei einigen Patienten falsche, bzw. ungenaue Werte für das Schlagvolumen (SV). Zu den einschränkenden Faktoren gehören:

- Patienten mit Vitien oder Shunts (Über- und Unterschätzung des SV, je nach den konkreten pathologischen Verhältnissen)
- Patienten mit Arteriosklerose im fortgeschrittenen Stadium sowie häufiger bei älteren Patienten (Unterschätzung)
- Aortendilatation bzw. Aneurysma
- Ventrikuläre Arrhythmien
- Lungenödem

2. Methoden

2.1. Studienpatienten

2.1.1. Demographische Daten

In diese Studie wurden insgesamt 42 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Mai 2003 und Juni 2004 ein Zweikammer-Schrittmacher oder Zweikammer-Defibrillator implantiert wurde, aufgenommen.

Eingeschlossen wurden 33 Männer und 9 Frauen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Durchschnitt $69 \pm 7,7$ (47- 84 Jahre) Jahre alt. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung.

Tabelle 2: Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung der eingeschlossenen Patienten

	Patienten- zahl n	Minimum	Maximum	MW	SW
Alter gesamt	42	47	84	69	7,7
Alter- Frauen-	9	60	84	72	8,6
Alter- Männer	33	47	79	65	6,9

2.1.2 Vorerkrankungen

Als kardiale Grunderkrankung wurde bei 59,5 % der Patienten eine koronare Herzerkrankung angiographisch nachgewiesen. Fast 50 % der Patienten litten an Diabetes mellitus. Bei der Mehrzahl der Patienten (83,3%) bestand eine arterielle Hypertonie. Tabelle 3 zeigt das Spektrum an kardiovaskulären Grunderkrankungen.

Tabelle 3: Übersicht über Grunderkrankungen der eingeschlossenen Patienten. Mehrfachdiagnosen sind möglich.

Kardiale Vorerkrankungen	Anzahl Patienten	%
Koronare Herzerkrankung	25	59,5
Dilatative Kardiomyopathie	6	14,3
Ischämische Kardiomyopathie	15	35,7
Hypertrophe nicht-Obstruktive Kardiomyopathie	1	2,4
Arterielle Hypertonie	35	83,3
Diabetes mellitus	21	50

2.1.3 Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation

Die Indikation zur Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers, bzw. eines Zweikammer-ICD wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie gestellt (Lemke, Nowak et al. 2005)

Die Indikation zur Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers, bzw. –ICD ist in Tabelle 4 dargestellt. Bei 12 Patienten bestanden höhergradige AV-Blockierungen (8 Patienten AV-Block III. Grades, 4 Patienten AV-Block II. Grades, Mobitz Typ II), bei 8 Patienten ein Sinusknotensyndrom, bei einem Patienten ein Carotissinussyndrom und bei 21 Patienten bestand die Indikation zur ICD-Therapie mit zusätzlicher Notwendigkeit einer Zweikammerversorgung.

Tabelle 4: Übersicht über Indikationen zur Implantation der eingeschlossenen Patienten.

	Anzahl Patienten	%
AV-Block III. Grades	8	19,0
AV-Block II. Grades Mobitz Typ II	4	9,6
Carotissinussyndrom	1	2,4
ICD-Therapie mit Indikation zum 2- Kammersystem	21	50,0
Sinusknotensyndrom	8	19,0
Total	42	100,0

2.1.4 Elektrokardiographische Daten

Die mittlere PQ-Zeit betrug 206 ± 65 ms (120-360 ms) und die mittlere QRS-Zeit $96 \pm 30,5$ (45-180 ms).

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Verteilung der PQ-Zeiten und QRS-Zeiten.

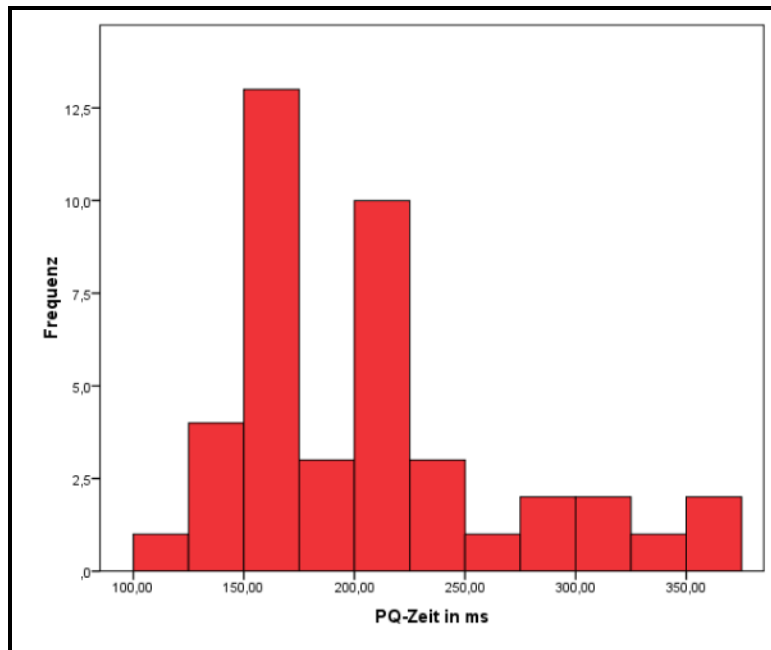


Abbildung 7: Stratifizierte Häufigkeitsverteilung der PQ-Dauer in ms

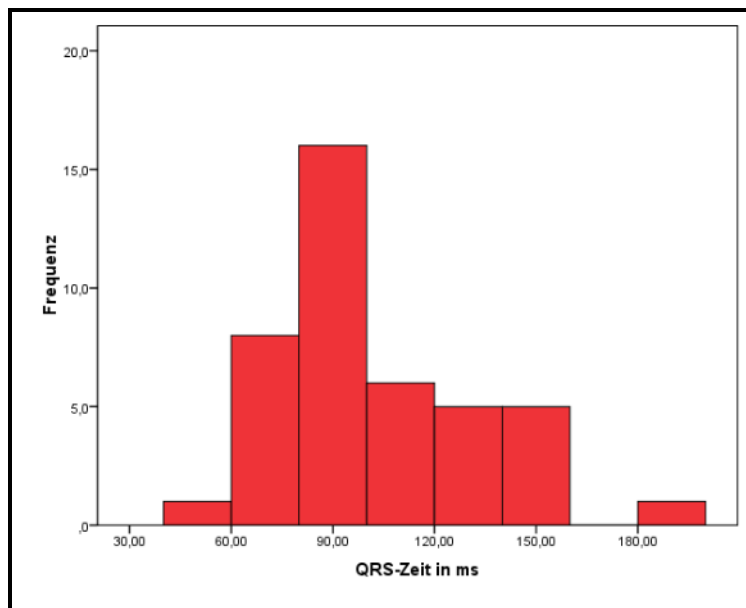


Abbildung 8: Stratifizierte Häufigkeitsverteilung der QRS-Dauer in ms

2.2. Einschlusskriterien

1. Neuimplantierter Zweikammer-Schrittmacher/ -ICD mit überwiegender vorhofgeführter Ventrikelstimulation
2. Hämodynamische Messung innerhalb von 10 Tagen nach der Implantation
3. Sinusrhythmus
4. Alter > 18 Jahre
5. Einverständniserklärung des Patienten

2.3. Ausschlusskriterien

Patienten jünger als 18 Jahre, Schwangere, stillende Mütter.

2.4. Messmethoden

2.4.1. Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Zur Objektivierung einer gegebenenfalls vorliegenden systolischen Ventrikelfunktionsstörung und Einteilung der zu untersuchenden Patienten nach ihrer linksventrikulären Pumpfunktion (normale LVEF $\geq 50\%$ und eingeschränkte LVEF $< 50\%$) (Voelker 2004) wurde bei allen Patienten eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit Hilfe der biplanen Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson bestimmt (Schiller NB 1989).

2.4.2. Bestimmung des Herzschlagvolumens

Zur Bestimmung des Herzschlagvolumens erfolgte bei allen Patienten die Impedanzkardiographie mit dem Task Force[®] Monitor (Abb. 9).

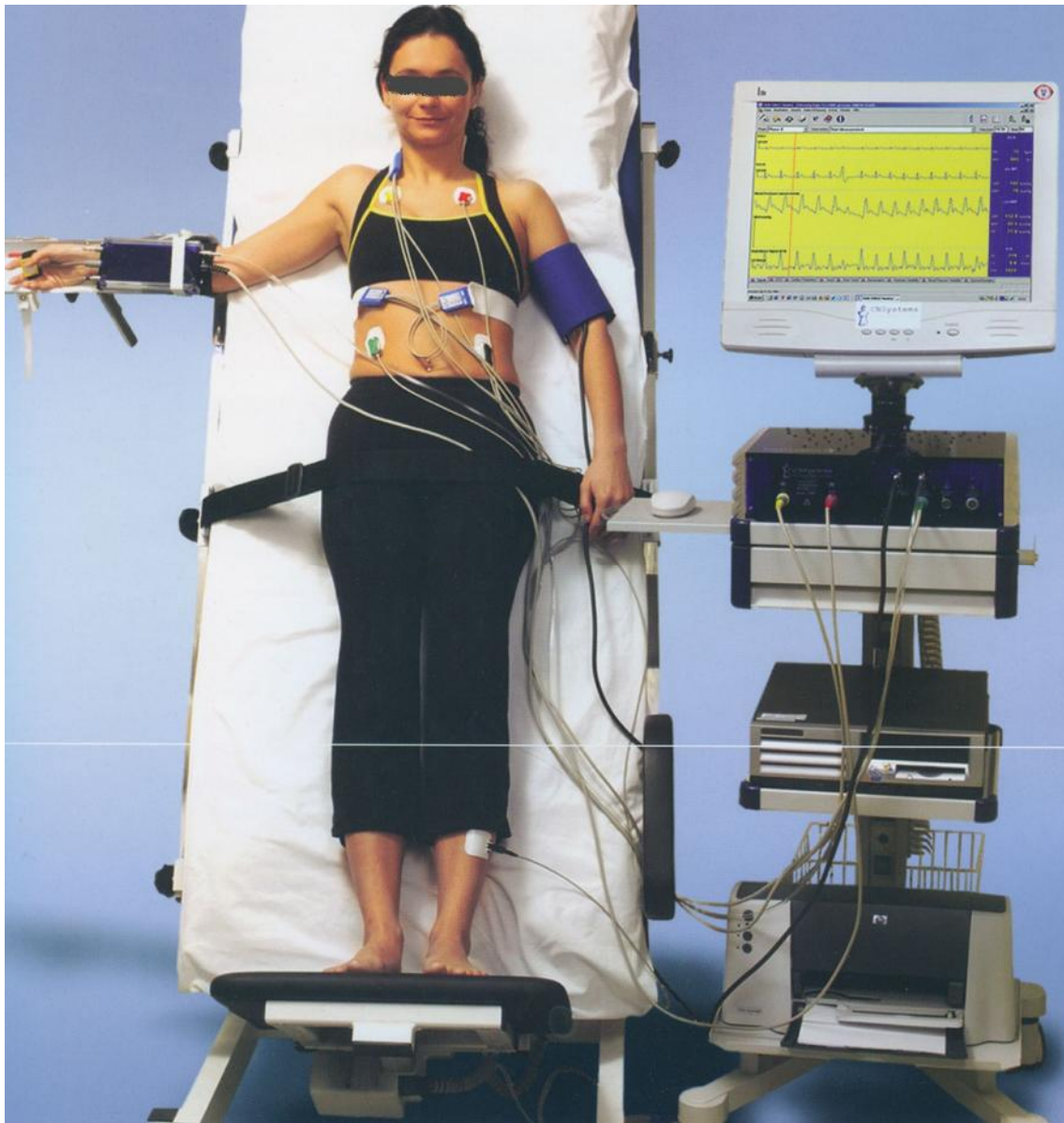


Abbildung 9: Das Task Force® Monitor System. Aus einem Plakat der Fa. CNSystems.

Bei allen Patienten wurden mehreren Messmethoden kombiniert:

a. 3-Kanal-Elektrokardiogramm (6-Kanal-Ansicht):

Die 6-Kanal-EKG-Anzeige (Eindhoven I, II, III und Goldberger I, II, III) wurde mit vier Elektroden aufgenommen (Abb. 10).

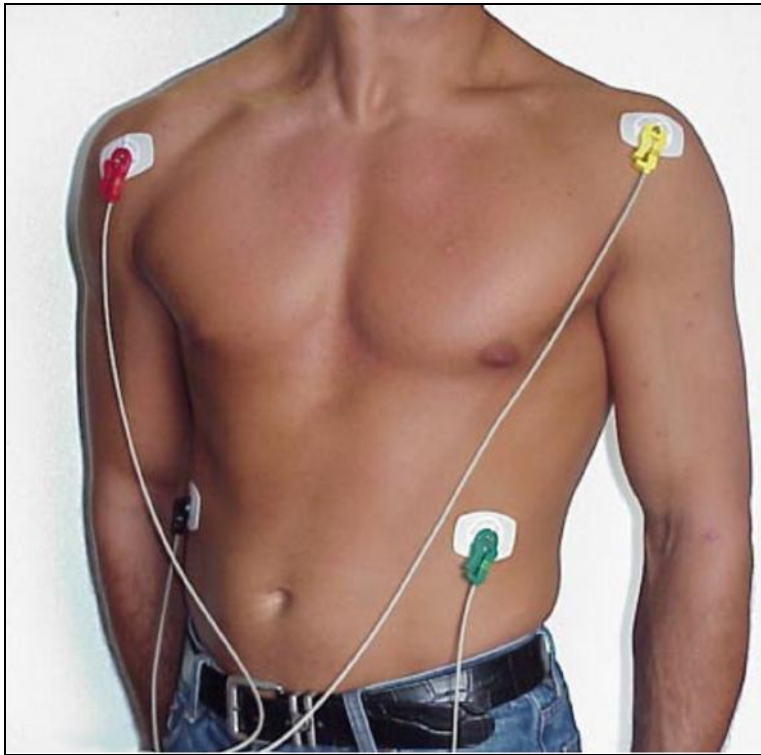


Abbildung 10: Anordnung der EKG Elektroden (Handbuch)

b. Impedanzkardiographie:

Das Impedanzkardiogramm wurde mittels zwei Sets mit je zwei speziell entwickelten Elektroden in fixem Abstand aufgenommen. Ein Set wurde im Bereich des Nackens in Höhe der Glottis und das andere am Thorax in Höhe des Xiphoids angebracht (Abb. 11 und 12). Zwischen den beiden äußeren Elektroden wurde ein Konstantstrom von $350 \mu\text{A}$ mit einer Frequenz von 40 kHz eingespeist und an den beiden inneren Elektroden die Spannung abgeleitet. Daraus ließ sich die Impedanz nach dem Ohm'schen Gesetz berechnen (<http://www.cnsystems.at>;).

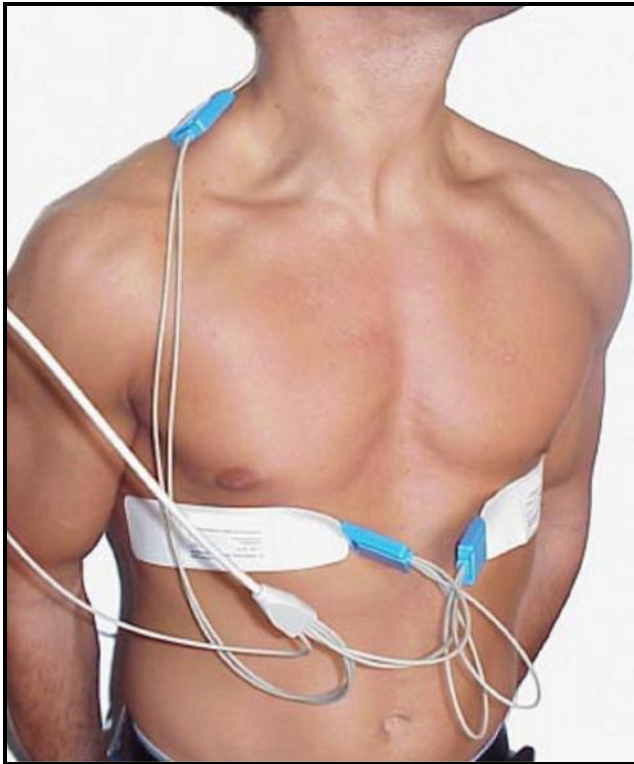


Abbildung 11 : Anordnung der Impedanzkardiogramm Elektroden von ventral gesehen (Handbuch)

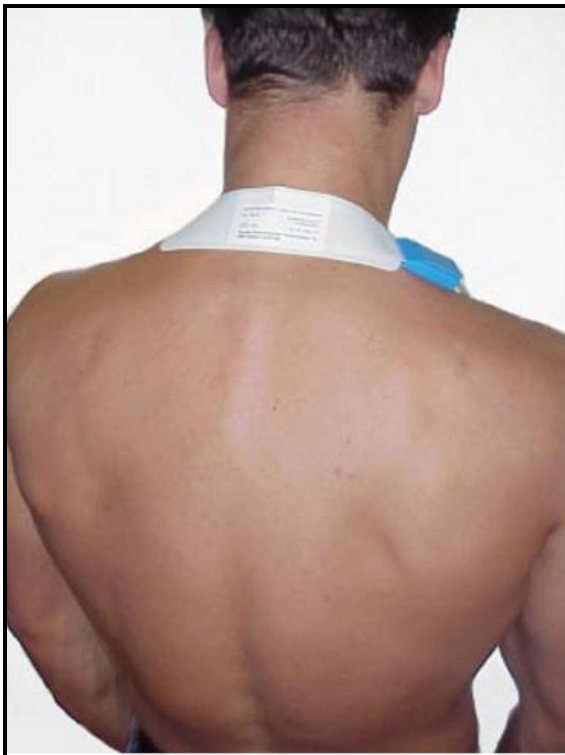


Abbildung 12 : Anordnung der Impedanzkardiogramm Elektroden von dorsal gesehen (Handbuch)

c. Schlag- zu- Schlag -Blutdruckmessung:

Sie wurde mithilfe der sog. "Vascular unloading technique" an einem Finger durchgeführt (fingerplethysmographisches Prinzip) (Abb. 13.).

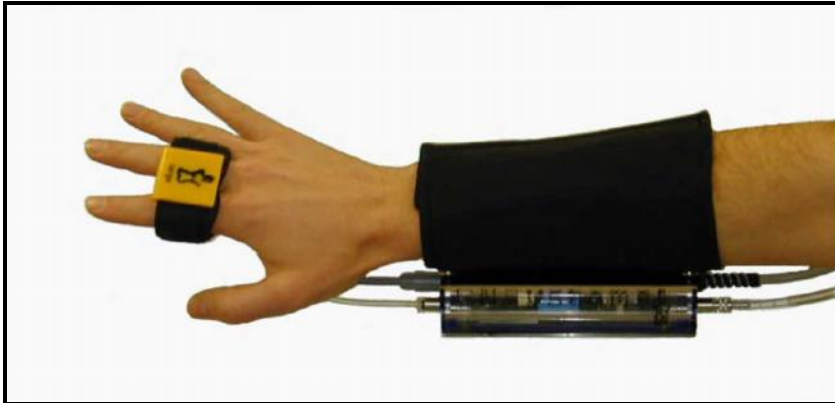


Abbildung 13: Anlegen des kontinuierlichen Blutdruckmessgeräts "mit Flying-V"-Fingermanschette und Task Force® *Vascular Unloading Monitor* sowie abnehmbarer Befestigungsmanschette mit Klettverschluss für den Unterarm und Druckluftschlauch (Handbuch)

2.4.3. Programmierung des Zweikammer-Schrittmachers

Bei allen Patienten wurden AV-Intervalle des Schrittmachers von 80 ms bis 120 ms, jeweils in Schritten von 20 ms, sowie das Standard-AV-Intervall, definiert als AV-Intervall von 150 ms, und die jeweilige eigene Überleitung programmiert (VVI 30/min). Bei jedem AV-Intervall wurde im steady-state nach frühestens einer Minute das Herzschlagvolumen durch die Impedanzkardiographie bestimmt. Das AV-Intervall mit dem höchsten Herzschlagvolumen wurde als optimales AV-Intervall definiert, das mit dem niedrigsten Herzschlagvolumen als ungünstigstes AV-Intervall.

2.5. Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde computergestützt mit dem Analyse- und Statistikprogramm SPSS (Version 16.0) durchgeführt. Bei

denverschieden programmierten AV-Delays (80 ms, 100 ms, 120 ms, und 150 ms und eigene Überleitung) wurden für jeden Patienten das Herzschlagvolumen bestimmt und dann für die einzelnen AV-Intervalle jeweils Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Für vergleichende Untersuchungen innerhalb einzelner Patientengruppen wurde ein t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p gewählt.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) aller 42 untersuchten Patienten betrug $45 \pm 17\%$ (13 - 71%) (Abb. 14).

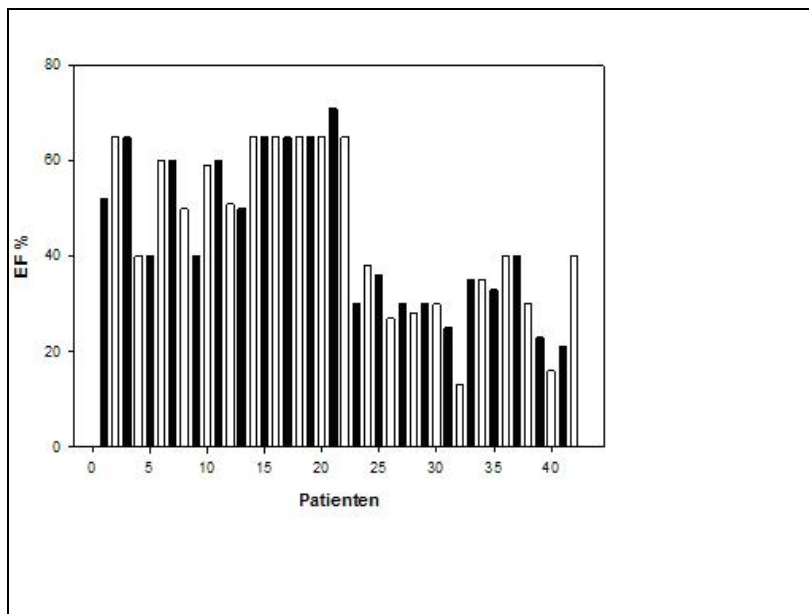


Abbildung 14 Darstellung der LVEF- Werte bei den einzelnen Patienten

- 19 Patienten wiesen eine LV-Ejektionsfraktion von $\geq 50\%$ auf. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in dieser Gruppe $61 \pm 6\%$
- 23 Patienten wiesen eine LV-Ejektionsfraktion von $< 50\%$ auf. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in dieser Gruppe $31 \pm 8\%$

Eine Unterteilung der Patienten in Gruppen mit hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion und nicht hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion zeigte folgende Verteilung:

- nicht hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion: 29 Patienten wiesen eine LV-Ejektionsfraktion von $\geq 35\%$ auf. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in dieser Gruppe $53 \pm 13\%$
- hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion: 13 Patienten wiesen eine LV-Ejektionsfraktion von $< 35\%$ auf. Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in dieser Gruppe $26 \pm 6\%$

3.2. Analyse des Einflusses unterschiedlichen AV-Intervall-Zeiten auf das Herzschlagvolumen

3.2.1 Das Herzschlagvolumen bei eigener Überleitung

Um die Frage zu beantworten, ob eine Optimierung des AV-Intervalls zu einem messbar verbessertem Herzschlagvolumen führt, erfolgte bei allen Patienten die Bestimmung des Herzschlagvolumens mit Hilfe der Impedanzkardiographie (Tabelle 5). Dazu wurden die Zweikammer-Schrittmacher zunächst auf Förderung der eigenen Überleitung (VVI 30/min) programmiert und im Steady-state nach frühestens einer Minute das Herzschlagvolumen durch die Impedanzkardiographie bestimmt.

In Tabelle 5 werden die bei eigener Überleitung mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina den zuvor erhobenen linksventrikulären Ejektionsfraktionen gegenübergestellt

Tabelle 5: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina (eigene AV-Überleitung = Ausgangswert) und der LV-Pumpfunktion (EF) aller Patienten (mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt)

	Anzahl n	Minimum	Maximum	Mean	Standard- Abweichung
Herzschlagvolumina (mit eigener Überleitung = Ausgangswert in ml)	41	45,0	103,0	66	14,0
EF %	42	13,0	71,0	45	17

Es wird deutlich, dass die Herzschlagvolumina zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei eigener Überleitung, bei Patienten mit einer EF $\geq 50\%$ und einer EF $< 50\%$

	EF	Anzahl n	MW	Standard-abweichung
Herzschlagvolumina (mit eigener Überleitung = Ausgangswert in ml)	$\geq 50,00$	18	66	17
	$< 50,00$	23	65	11

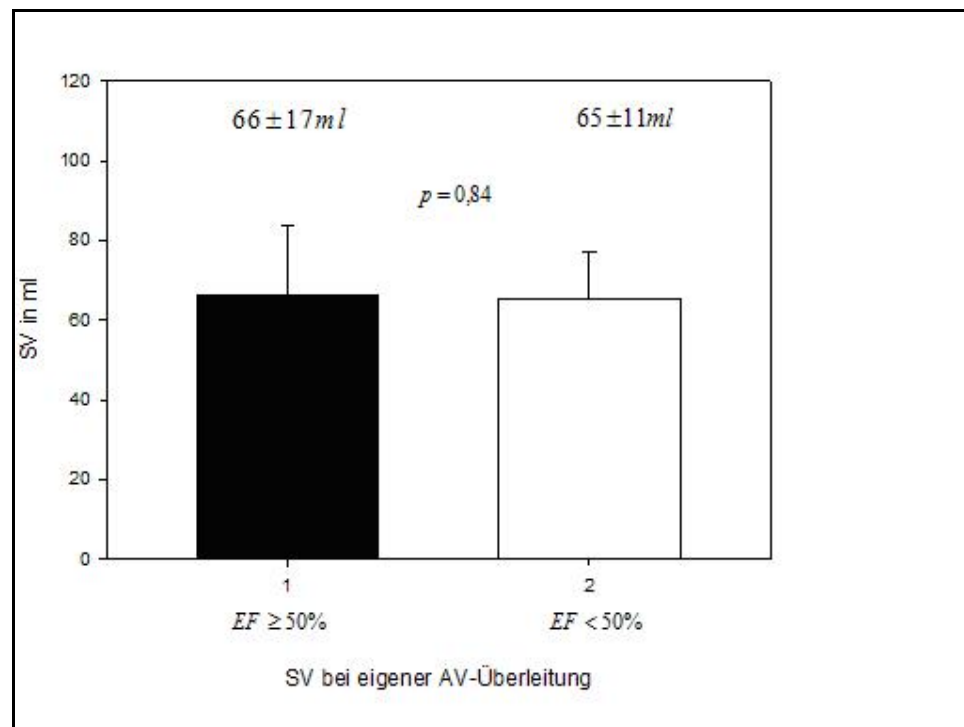


Abbildung 15: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen mittleren Herzschlagvolumina bei eigener Überleitung bei Patienten mit einer EF $\geq 50\%$ und einer EF $< 50\%$.

3.2.2 Einfluss unterschiedlicher AV-Intervall-Zeiten auf das Herzschlagvolumen

In einem zweiten Schritt erfolgte für jeden Patienten die Programmierung der jeweiligen AV-Intervalle von 80 ms bis 120 ms in Schritten von jeweils 20 ms, sowie des Standard-AV-Intervalls, definiert als ein AV-Intervall von 150ms. Das AV-Intervall mit dem niedrigsten Herzschlagvolumen wurde als ungünstigstes AV-Intervall bezeichnet.

3.2.2.1 Akute Auswirkungen der Zweikammer-Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall auf das Herzschlagvolumen

Zunächst zeigte sich, dass bei dem ungünstigsten stimulierten AV-Intervall, d. h. dem AV-Intervall, bei dem das niedrigste Herzschlagvolumen gemessen wurde, niedrigere Herzschlagvolumina gemessen wurden als unter eigener AV-Überleitung. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$) und ist in Tabelle 7 dargestellt. Bei einem der untersuchten Patienten bestand keine eigene AV-Überleitung.

Tabelle 7: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei eigener Überleitung und bei ungünstigstem AV-Intervall

	Patienten (n)	Schlagvolumen (MW)	Standard- abweichung	P-Wert
Eigene AV-Überleitung	41	66	14,0	P=0,001
Ungünstigstes AV-Intervall	41	62	12	

Es war zu beobachten, dass Zweikammer-Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall akut zu einer Verschlechterung des Herzschlagvolumens um bis zu 6 % gegenüber der eigenen Überleitung führen kann (Tabelle 7).

3.2.2.2 Akute Auswirkungen der Zweikammer-Stimulation mit Optimierung des AV-Intervalls auf das Herzschlagvolumen

Eine der vordergründigsten Fragen dieser Arbeit war, ob eine optimierte Programmierung des AV-Intervalls bei Patienten mit Zweikammer-Schrittmacher zu einer messbaren Verbesserung des Herzschlagvolumens im Vergleich zur intrinsischen AV-Überleitung führt. Dazu wurden bei allen Patienten die AV-Überleitungen optimiert und die jeweiligen Herzschlagvolumina mittels Impedanzkardiographie gemessen. Das AV-Intervall mit dem höchsten Herzschlagvolumen wurde als das optimale AV-Intervall definiert. Bei einem der

untersuchten Patienten bestand keine eigene AV-Überleitung mehr. Tabelle 8 und die Abbildung 16 geben einen Überblick.

Tabelle 8.: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei eigener Überleitung und bei optimalem AV-Intervall

	Anzahl Patienten n	MW Schlagvolumen, (ml)	Standard-Abweichung (ml)	P-Wert
Eigene AV-Überleitung	41	66	14	
Optimales AV-Intervall	41	74	14	p < 0,001

Das mittlere Herzschlagvolumen bei eigener AV-Überleitung (66 ± 14 ml) war gegenüber dem mittleren Herzschlagvolumen bei optimiertem AV-Intervall (74 ± 14 ml) signifikant niedriger (p < 0,001, Abb. 16).

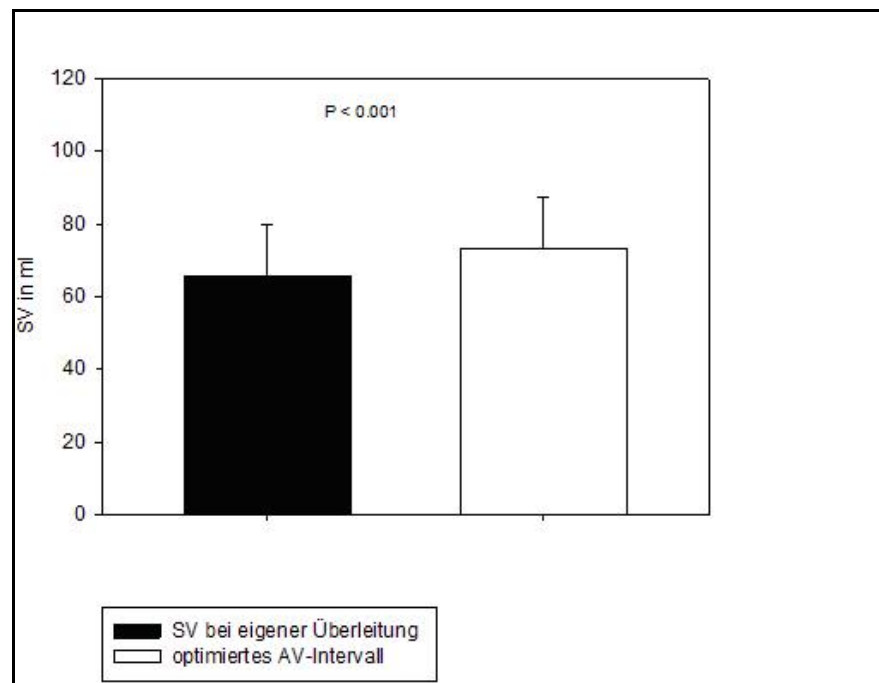


Abbildung 16: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei eigener AV-Überleitung und bei optimal programmiertem AV-Intervall

Somit führt akut eine konventionelle Zweikammer-Stimulation (DDD) nur durch eine Optimierung der AV-Überleitung zu einer Verbesserung der Hämodynamik und kann damit einen prozentualen Zugewinn an Herzschlagvolumen (SV) um bis zu 11% erzielen (Tabelle 8). Es wird deutlich, dass für die meisten Patienten mit eigener Überleitung bei einem optimalen AV-Intervall ein höheres Herzschlagvolumen gemessen werden konnte.

3.2.2.3 Vergleich der Hämodynamik bei Zweikammer-Stimulation unter einer Optimierung des AV-Intervalls versus Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall

Definitionsgemäß ergab sich für das ungünstigste AV-Intervall das niedrigste Herzschlagvolumen und für das optimale AV-Intervall das höchste Herzschlagvolumen. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die ermittelten Werte.

Tabelle 9.: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei optimalem und bei ungünstigstem AV-Intervall.

	Anzahl Patienten n	MW Schlagvolumen n	Standard-Abweichung	P-Wert
Optimales AV-Intervall	42	74	14,0	
Ungünstigstes AV-Intervall	42	62,0	12	0,0001

Der Unterschied war signifikant ($p = 0,0001$) (Abb. 17) und konnte bei allen 42 Patienten beobachtet werden. Der prozentuale Zugewinn beim optimalen im Vergleich zum ungünstigsten AV-Intervall betrug bis zu 19,2% des Schlagvolumens (Tabelle 9, Abb. 18).

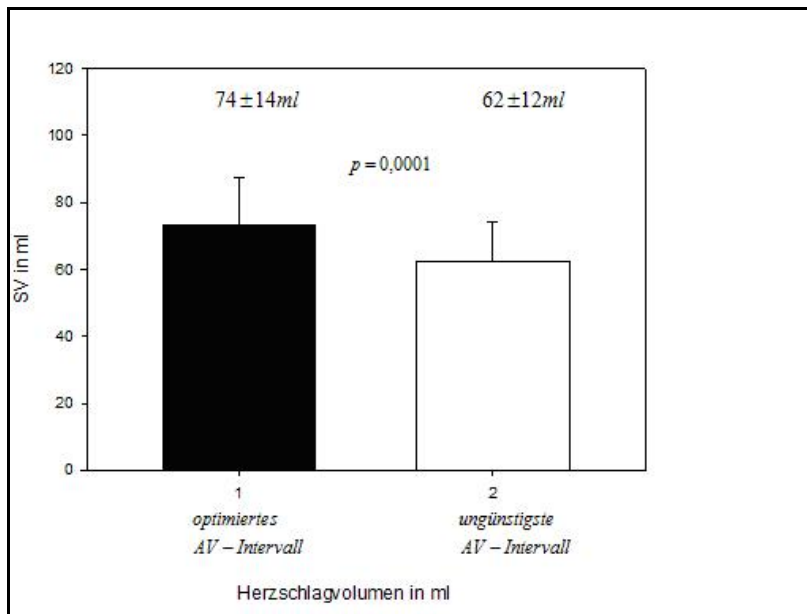


Abbildung 17: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei ungünstigstem AV-Intervall und bei optimal programmiertem AV-Intervall

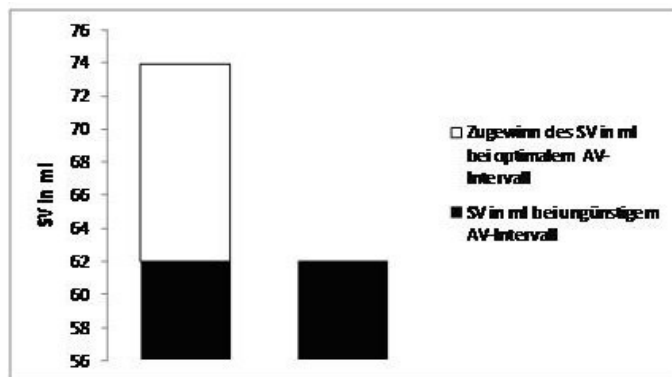


Abbildung 18 Der mittlere Zugewinn an Schlagvolumen beim optimalem AV-Intervall im Vergleich zum ungünstigsten AV-Intervall

3.2.2.4 Wie groß ist die maximale- und minimale Verbesserung zwischen einer Optimierung des AV-Intervalls versus Stimulation mit dem ungünstigsten AV-Intervall

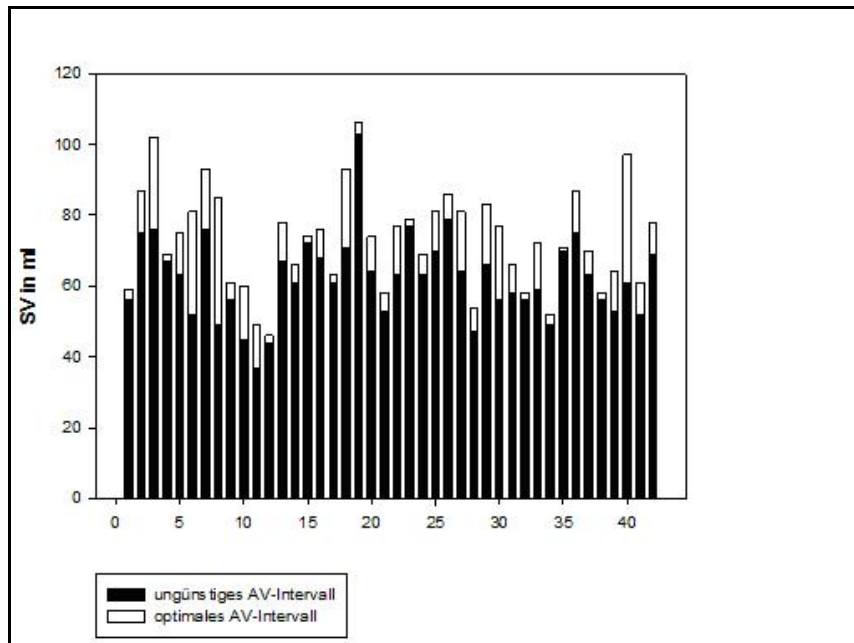


Abbildung 19: Gegenüberstellung des durch Impedanzkardiographie ermittelten Herzschlagvolumens (SV) für das optimale und das ungünstigste AV-Intervall .

Bei einzelnen Patienten betrachtet führte eine Optimierung des AV-Intervall (Abb. 19) im Vergleich zu dem ungünstigsten AV-Intervall zu einer minimalen Verbesserung des SV in Prozent um 1,4 %, und zur einer maximalen Verbesserung des SV um bis zu 42,3%.

3.2.2.5 Vergleich der Herzzeitvolumina unter optimalem AV-Intervall versus Standard- AV-Intervall (150 ms).

Bei allen Patienten wurde das Herzschlagvolumen mit Hilfe der Impedanzkardiographie bestimmt und dieses unter dem optimalen versus Standard- AV-Intervall (AV-Delay 150 ms) verglichen. Es konnten bei der optimierten Programmierung signifikant höhere Herzzeitvolumina als bei dem Standard-AV-Intervall (150 ms) beobachtet werden (74 ± 14 , ml vs. 65 ± 14 ml, $p < 0,0001$) (Tabelle 10, Abbildung 20).

Tabelle 10.: Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei optimalem und beim Standard-AV-Intervall.

	Anzahl Patienten n	Mittleres SV	Standard-Abweichung	P-Wert
Standard AV-Intervall	42	65	14	<0,0001
Optimiertes AV-Intervall	42	74	14,	

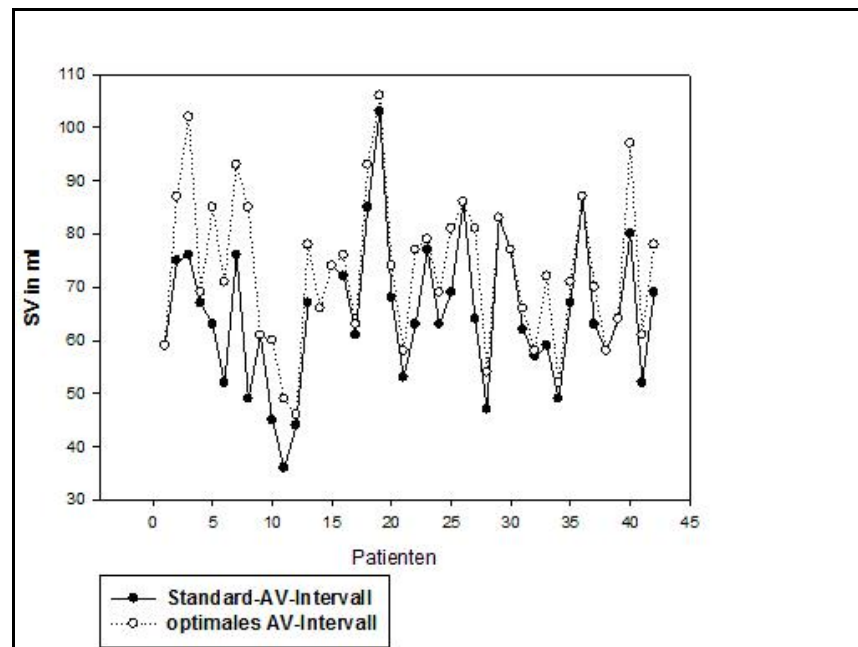


Abbildung 20: Vergleich der Herzschlagvolumina bei einem optimalen AV-Intervall und Standard-AV-Intervall bei allen Patienten.

3.2.2.6 Vergleich der Herzzeitvolumina unter eigener Überleitung versus Standard-AV-Intervall (150 ms)

Es zeigte sich beim Vergleich des Herzzeitvolumens bei eigener Überleitung versus des Standard-AV-Intervalls keine signifikante Unterschiede (66 ± 14 ml, 65 ± 14 ml , $p= 0,62$).

Somit bringt aus hämodynamischer Sicht eine 2-Kammerstimulation mit dem Standard-AV-Intervall gegenüber eigener Überleitung keine Vorteile.

Tabelle 11 Gegenüberstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei eigener AV-Überleitung und beim Standard-AV-Intervall.

	Anzahl der Patienten (n)	MV Schlagvolumen, (ml)	Standard-Abweichung (ml)	P-Wert
Eigene AV-Überleitung	41	66	14	
Standad- AV-Intervall	41	65	14	P= 0,62

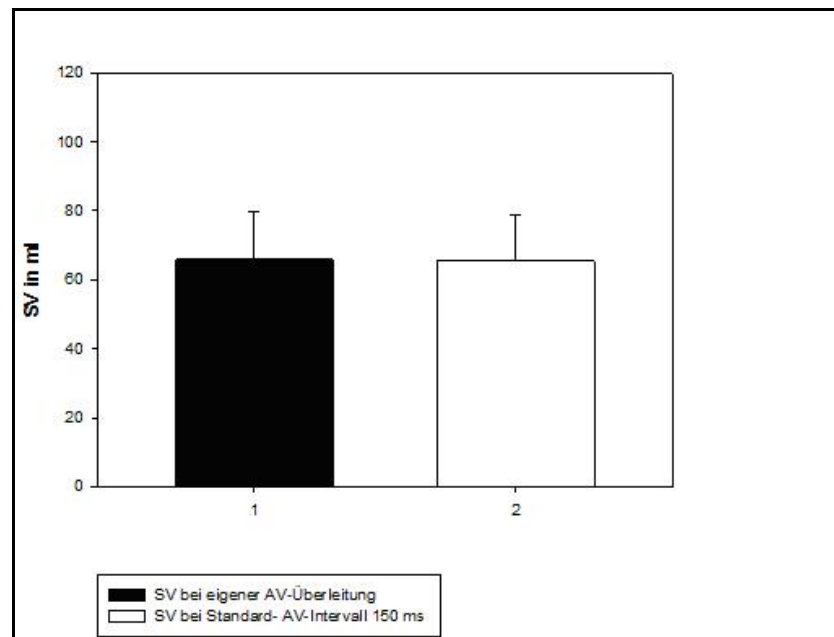


Abbildung 21 Gegenüberstellung des durch Impedanzkardiographie ermittelten Herzschlagvolumens (SV) bei eigener AV-Überleitung und bei Standard- AV-Intervall.

3.2.2.7 Vergleich der Herzzeitvolumina bei allen eingestellten AV-Intervallen sowie bei eigener AV-Überleitung.

Zusammenfassend wird das Herzschlagvolumen bei dem optimalen AV-Intervall, dem hämodynamisch ungünstigsten AV-Intervall, dem Standard-AV-Intervall (Werks-Programmierung 150 ms) und bei intrinsischer AV-Überleitung in Tabelle 12 und Abbildung 22 vergleichend dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht über die mittels Impedanzkardiographie gemessenen mittleren Herzschlagvolumina (SV) in ml bei unterschiedlichen AV-Intervallen.

	Anzahl n	Minimum	Maximum	MW (SV)	STW (SV)
Eigene AV-Überleitung	41	45,0	103,0	66	14
Ungünstigste AV-Intervall	42	36,0	103,0	62	12
Optimales AV- Intervall	42	46,0	106,0	74	14
Standard-AV-Intervall	41	36,0	103,0	65	14
AV-Intervall 80 ms	42	46,0	103,0	67	14
AV-Intervall 100 ms	42	36,0	106,0	68	13
AV-Intervall 120 ms	42	37,0	103,0	68	14

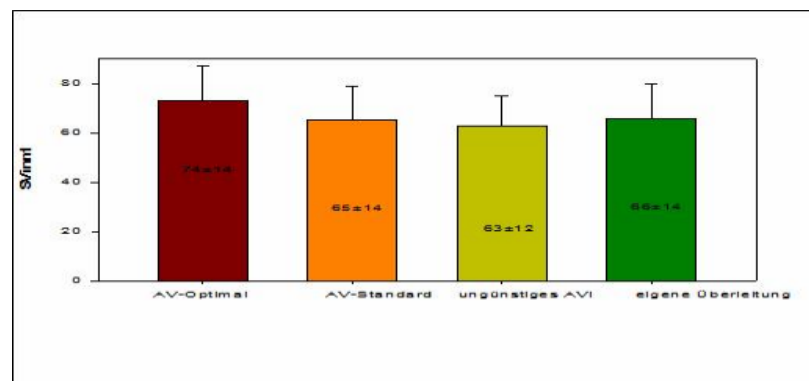


Abbildung 22: Gegenüberstellung des durch Impedanzkardiographie bestimmten mittleren Herzschlagvolumens (SV) für das optimale-, das Standard- und das ungünstigste AV-Intervall sowie die patienteneigene AV-Überleitung.

3.3 Analyse des Herzzeitvolumens unter dem optimierten AV-Intervall in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die Analyse des mittleren Herzschlagvolumens bei optimalem AV-Intervall in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigen Tabelle 13 und Abbildung 23.

Das optimierte Herzschlagvolumen war bei Patienten mit einer guten linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF $\geq 50\%$) im Mittel nicht signifikant höher als für bei Patienten mit einer EF $< 50\%$ ($75,0 \pm 17$ ml vs. $73,0 \pm 12$ ml; $p = 0,21$).

Tabelle 13: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei optimiertem AV-Intervall bei den Patienten mit einer EF $\geq 50\%$ und einer EF $< 50\%$.

	EF (%)	Anzahl Patienten (n)	Mittleres SV (ml)	Standardabweichung (ml)	P-Wert
optimiertes AV-Intervall	≥ 50	19	75,0	17	P=0,21
	< 50	23	73,0	12	

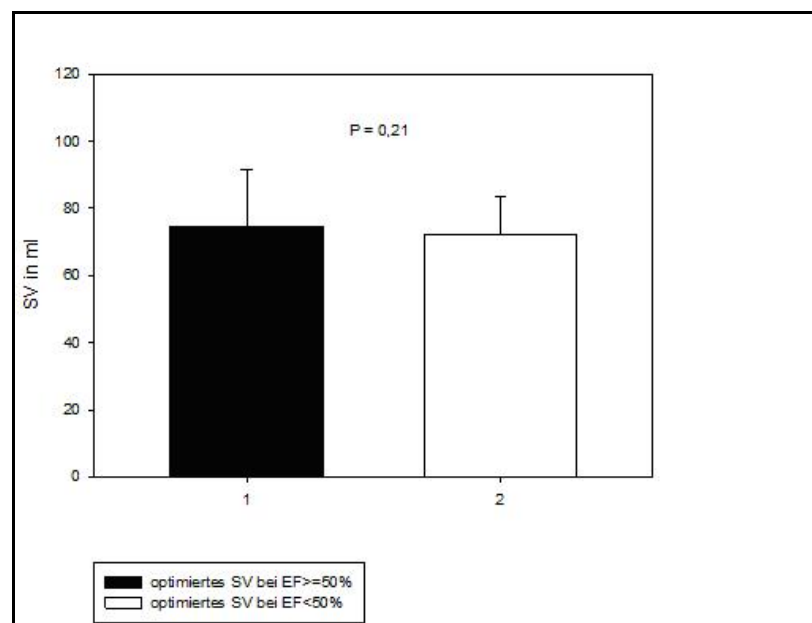


Abbildung 23: Gegenüberstellung des durch Impedanzkardiographie ermittelten Herzschlagvolumens (SV) für Patienten mit guter LV-Pumpfunktion EF $\geq 50\%$ und mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion EF $< 50\%$.

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bei der Gruppenanalyse der Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Tabelle 14 und Abbildung 24 geben eine Übersicht.

Tabelle 14: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei optimiertem AV-Intervall bei den Patienten mit einer EF 35% und einer EF < 35%.

	EF (%)	Anzahl Patienten (n)	mittleres SV (ml)	Standardabweichung (ml)	P-Wert
Optimiertes AV-Intervall	35	29	75	14,5	P=0,89
	< 35,	13	72	13	

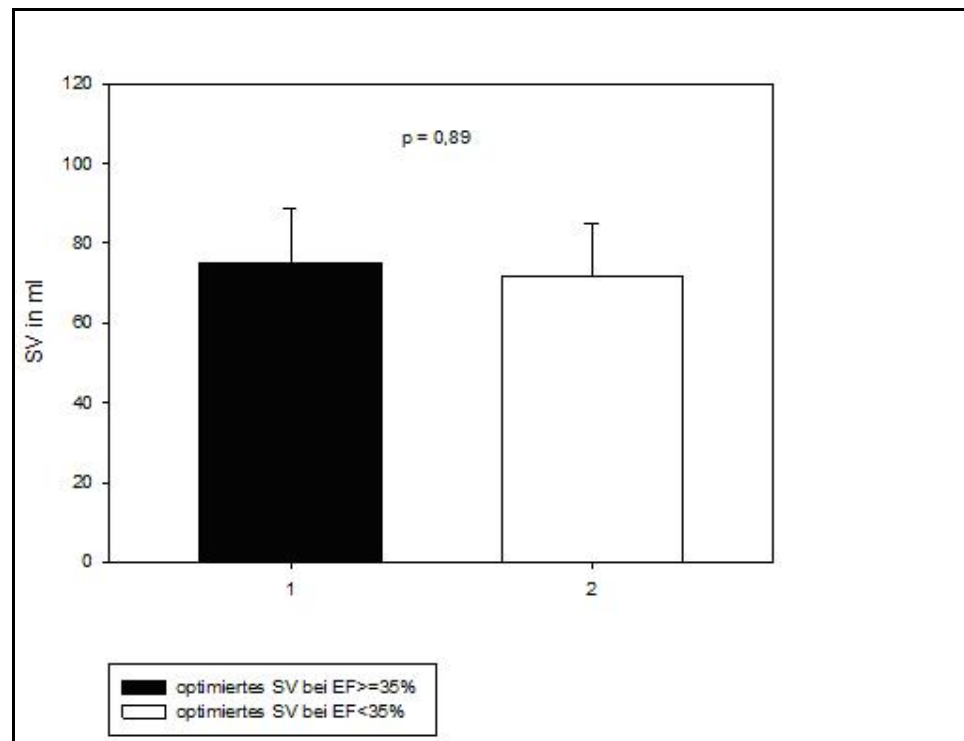


Abbildung 24: Mittlere Herzschlagvolumina bei optimiertem AV-Intervall bei den Patienten mit einer EF 35 % und einer EF < 35 %.

3.4 Analysen der AV-Zeiten

Beim Vergleich der absoluten Zeiten (in ms) der untersuchten unterschiedlichen AV-Intervalle zeigte sich, dass für das optimale AV-Intervall, und damit das AV-Intervall mit dem größten gemessenen Herzschlagvolumen, bei vorhandenen interindividuellen Unterschieden, im Mittel signifikant kürzere Zeiten programmiert wurden, als für das ungünstigste AV-Intervall. Dieser Unterschied war signifikant und wird in Tabelle 15 und Abbildung 25 gezeigt.

Tabelle 15: Darstellung der mittleren AV-Zeiten bei optimalem und ungünstigstem AV-Intervall.

	Anzahl Patienten (n)	MW der AV-Zeiten (ms)	STW der AV-Zeiten (ms)	P-Wert
Optimiertes AV-Delay	42	103	25	
Ungünstigstes AV – Delay	42	129	28	P<0,001

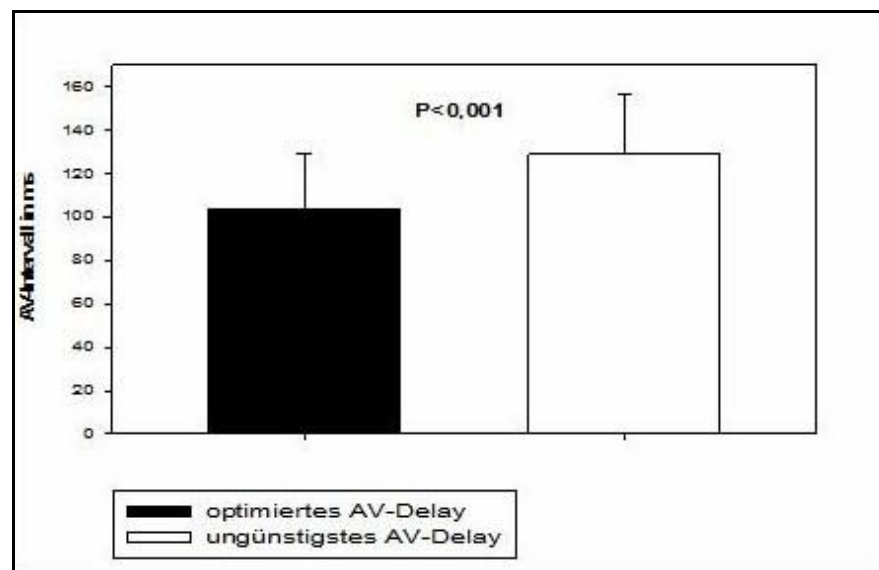


Abbildung 25: Darstellung der mittleren AV-Zeiten in ms bei optimalem und ungünstigstem AV-Intervall.

3.5. Analyse der Verteilung der hämodynamisch günstigen AV-Intervalle:

Gibt es ein Standard-optimales AV-Intervall oder muss bei jedem Patienten individuell programmiert werden?

Das hämodynamisch günstige AV-Intervall lag bei einem Mittelwert von 103 ± 25 ms (Tabelle 16).

Es zeigte sich jedoch eine große Spannbreite optimaler hämodynamisch günstiger AV-Intervalle (Tabelle 17 Abb. 26).

Tabelle 16 : Übersicht über die mittleren hämodynamisch günstigen AVI-Intervalle.

	Anzahl n	Minimum	Maximum	MW	SW
Optimierte AV-Intervalle in ms	42	80,0	150,0	103	25

Tabelle 17: hämodynamisch günstige AV-Zeiten in ms und deren Häufigkeitsverteilung in %.

Optimiertes AV-Intervall in ms	Anzahl Patienten n	%
80	19	45,2
100	6	14,3
120	11	26,2
150	6	14,3

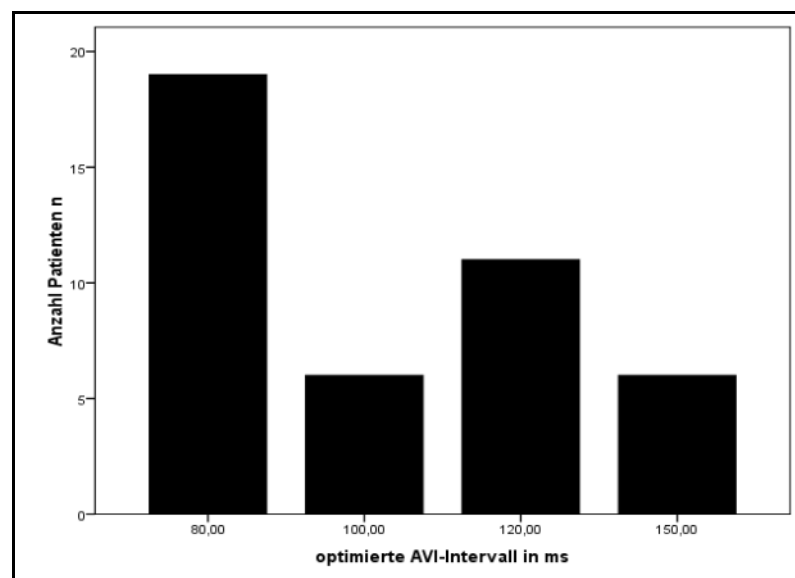


Abbildung 26: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der hämodynamisch günstigsten AV-Zeiten in ms.

Das initial eingestellte AV-Delay (Standard- AV- Intervall 150 ms) korrelierte nur bei 6 Patienten (14,3 %) mit dem mittels Impedanzkardiographie bestimmten optimalen AV-Intervall (Tabelle 17).

3.6 Vergleich der optimalen und ungünstigsten AV-Zeiten in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Wie oben bereits dargestellt ergab sich für die 42 untersuchten Patienten in der Einteilung nach ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion, dass 19 Patienten eine gute LV-Pumpfunktion (EF ≥ 50 %) und 23 Patienten eine eingeschränkte LV-Pumpfunktion (EF < 50 %) besaßen.

Tabelle 18 zeigt eine Analyse der bei den untersuchten Patienten gemessenen AV-Überleitungszeiten bei optimalem und ungünstigstem AV-Intervall in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Tabelle 18: Übersicht der gemessenen AV-Überleitungszeiten bei optimalem und ungünstigstem AV-Intervall in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

	EF (%)	Patientenanzahl (n)	Mittlere AV-Zeit (ms)	STW (ms)
Optimierte AV-Zeit	≥ 50	19	96	19,5
	< 50	23	109,5	28
Ungünstigste AV-Zeit	≥ 50	19	134	26
	< 50	23	124	30

Beim Vergleich des ungünstigsten AV-Intervalls zeigte sich dies in beiden Gruppen bei relativ langer AV-Zeit ohne signifikanten Unterschied (Abbildung 27).

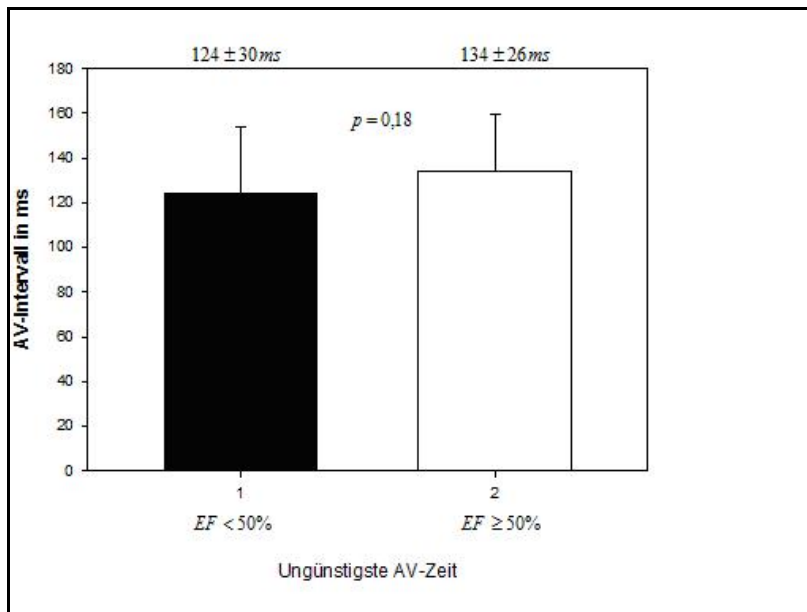


Abbildung 27: Darstellung des ungünstigsten AV-Intervalls in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Für das optimale AV-Intervall zeigte sich, dass für Patienten mit einer guten linksventrikulären Ejektionsfraktion im Mittel signifikant niedrigere AV-Zeiten programmiert wurden als für Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ($96 \pm 19,5$ ms vs. $109,5 \pm 28$ ms, $p = 0,048$). Dies ist in Abbildung 28 graphisch veranschaulicht.

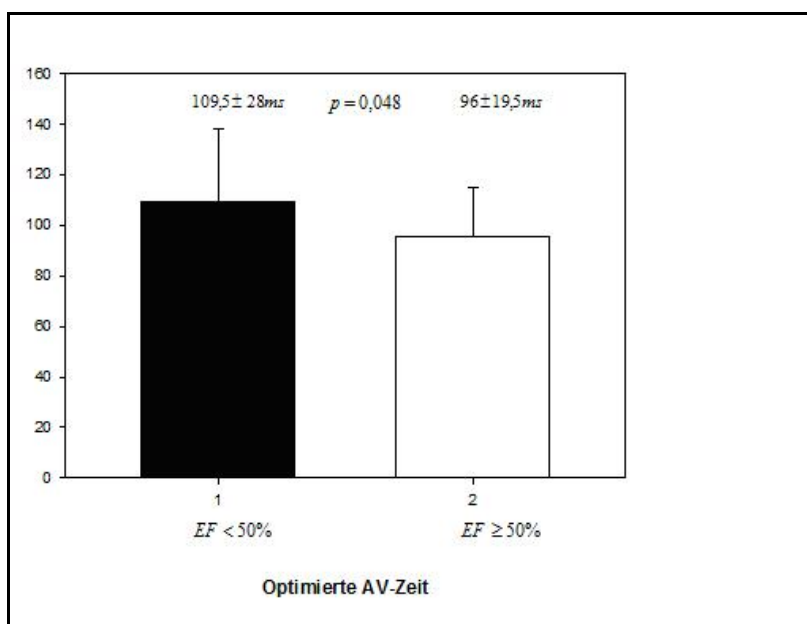


Abbildung 28: Darstellung des optimalen AV-Intervalls in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Es wird deutlich, dass bei Patienten mit guter linksventrikulärer Ejektionsfraktion bei signifikant kürzeren AV-zeiten das optimale Herzschlagvolumen erzielt wird. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der Patienten mit einer EF $\geq 35\%$ mit denen, die eine EF $< 35\%$ aufwiesen. Tabelle 19 gibt eine Übersicht.

Tabelle 19: Übersicht der optimalen und ungünstigsten AV-Intervalle beim Vergleich von Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion im Vergleich zu Patienten mit nicht-hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion.

	EF (%)	Anzahl Patienten (n)	Mittlere AV-Zeit (ms)	STW (ms)
Optimale AV-Zeit	≥ 35	29	95,5	21
	< 35	13	121	27
Ungünstigste AV-Zeit	≥ 35	29	135,5	25
	< 35	13	114	29

In der Gruppe mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF $< 35\%$) war die optimale AV-Zeit signifikant länger als bei Patienten mit einer EF $\geq 35\%$ ($p = 0,002$). Dies ist in Abbildung 29 graphisch dargestellt.

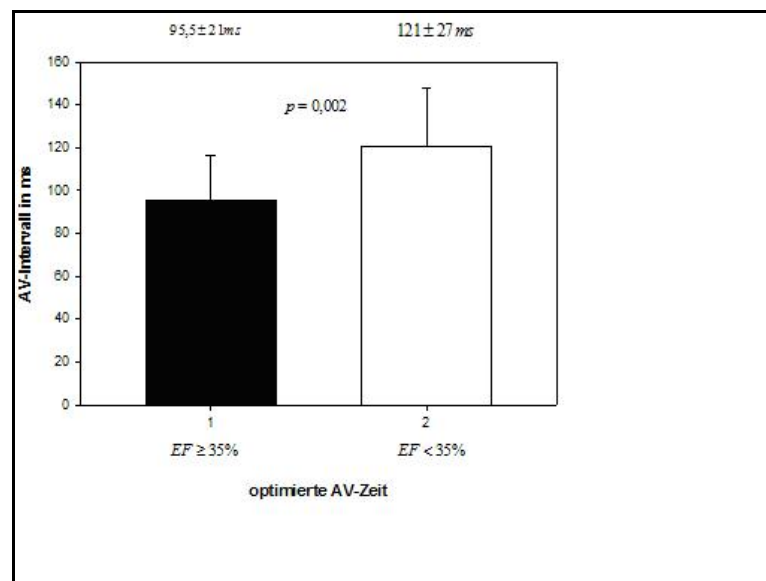


Abbildung 29: Darstellung der Mittelwerte der optimalen AV-Intervalle bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion im Vgl. zu Patienten mit nicht hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion.

Auch für das ungünstigste AV-Intervall zeigte sich bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ein signifikanter Unterschied in der Länge des programmierten AV-Delays. Auffällig ist, dass die Differenz zwischen dem optimalen und dem ungünstigsten AV-Intervall bei Patienten mit guter linksventrikulärer Pumpfunktion größer ist, als bei Patienten mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion. Dies wird insbesondere beim Vergleich der AV-Zeiten bei LVEF $\geq 35\%$ vs. LVEF $< 35\%$ deutlich (Abb. 30), zeigt sich im Trend jedoch auch schon beim Vergleich der guten mit der eingeschränkten LV-Pumpfunktion (LVEF $\geq 50\%$ vs. LVEF $< 50\%$ (Abb. 27).

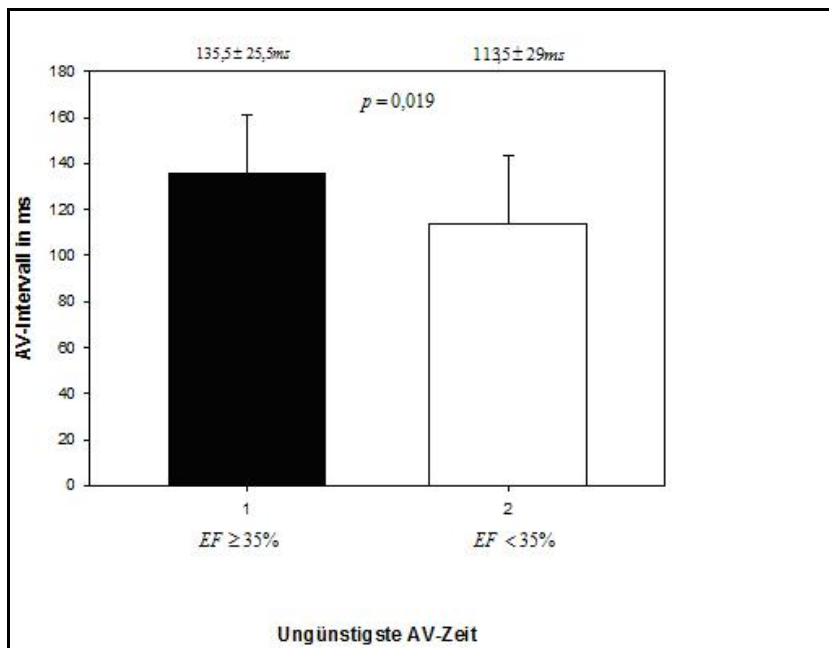


Abbildung 30: Darstellung der Mittelwerte der ungünstigsten AV-Intervalle bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion im Vgl. zu Patienten mit nicht hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion.

3.7 Analyse des durch Impedanzkardiographie bestimmten mittleren Herzschlagvolumens abhängig von der PQ-Zeit

Die mittlere PQ-Zeit war in unserer Patientengruppe 206 ± 62 ms(Abb 31).

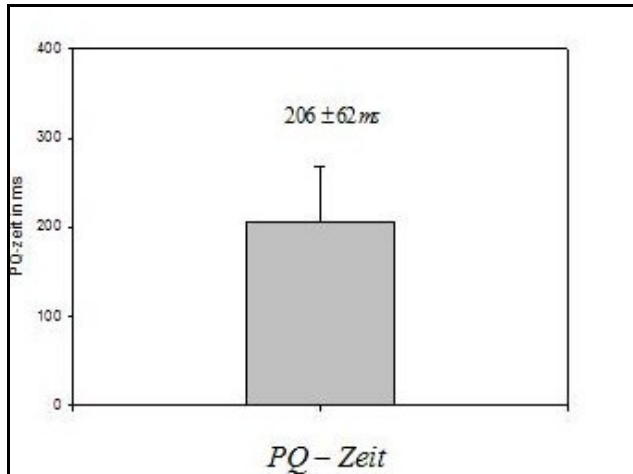


Abbildung 31: Graphische Darstellung der mittleren PQ-Zeit in ms

Hierzu wurden die atrioventrikulären Überleitungen abhängig vom elektrokardiographischen Befund in eine normale AV- Überleitung (PQ-Dauer < 200 ms, die mittlere PQ-Zeit 157 ± 16 ms) und eine verlängerte AV- Überleitung (PQ-Dauer ≥ 200 ms, die mittlere PQ-Zeit $249,5 \pm 46$ ms) unterschieden (Abb.32).

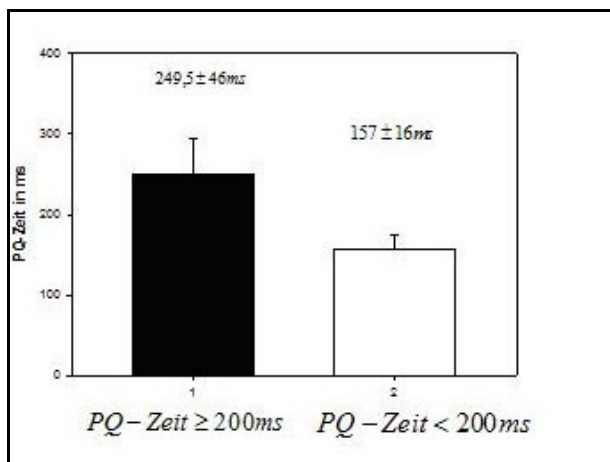


Abbildung 32: Graphische Darstellung der mittleren Werte in ms bei einer verlängerten und normalen PQ-Zeit

Zu beobachten war, dass Patienten mit einer verlängerten AV-Überleitung (> 200 ms) impedanzkardiographisch ein signifikant niedrigeres SV bei eigener AV-

Überleitung aufwiesen als Patienten mit normaler AV-Überleitung (< 200 ms) ($60 \pm 11,0$ ml vs., $71,0 \pm 15$ ml, $p = 0.014$, Tabelle 20, Abb. 33).

Tabelle 20: Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei eigener Überleitung abhängig von der PQ-Dauer

	PQ-Zeit (ms)	Anzahl Patienten (n)	MW (ml)	STW (ml)	P-Wert
SV bei eigener AV-Überleitung	200,0	20	60	11,0	0.014
	$< 200,0$	21	71,0	15	

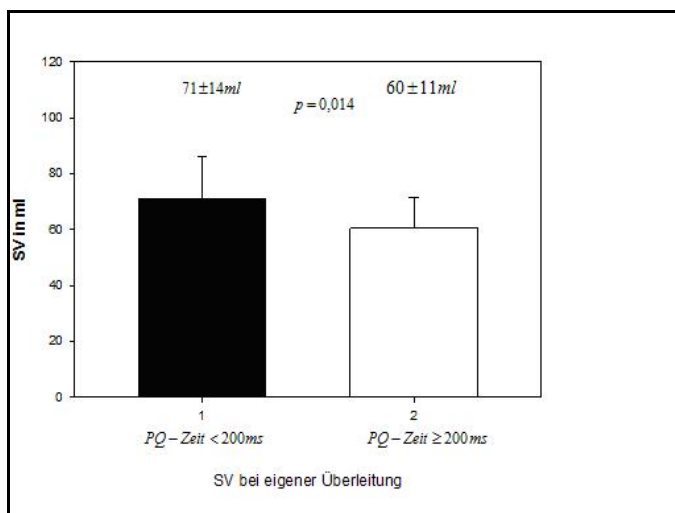


Abbildung 33: Graphische Darstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei eigener Überleitung abhängig von der PQ-Dauer

Die resultierenden Herzschlagvolumina (SV) nach Impedanzoptimierung unterschieden sich in beiden Gruppen jedoch nicht signifikant (PQ > 200 ms: $72 \pm 13,0$ ml, PQ < 200 ms: $76,0 \pm 15,0$ ml, $p = 0,32$). Dies ist in Tabelle 21 und Abb. 34 dargestellt.

Tabelle 21 : Gegenüberstellung der mittels Impedanzkardiographie gemessenen Herzschlagvolumina bei optimiertem AV-Intervall abhängig von der PQ-Dauer

	Intrinsische PQ-Zeit (ms)	Anzahl Patienten (n)	MW(SV in ml)	STW (ml)	P-Wert
Optimiertes AV-Intervall	200	21	72	13,0	
	< 200	21	76,0	15,0	0.32

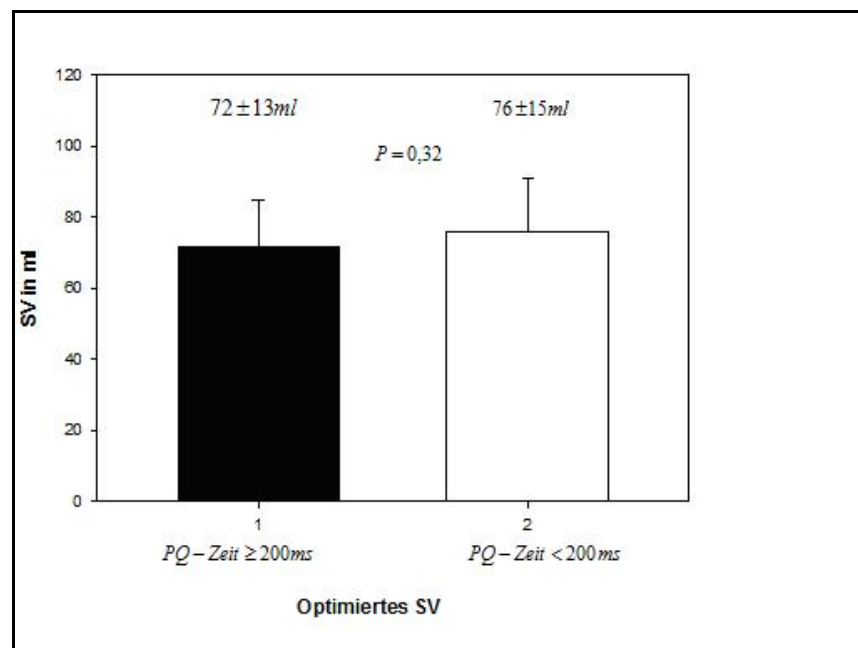


Abbildung 34 : Graphische Darstellung des mittleren Herzschlagvolumens bei optimiertem AV-Intervall bei den Patienten mit einer PQ – Zeit ≥ 200 ms und einer PQ – Zeit < 200 ms.

4. Diskussion

Beginnend in den 1980er Jahren wurden in verschiedenen Studien echokardiographische Parameter benutzt, um bei Herzschrittmacherpatienten eine optimale Programmierung des AV-Intervalls zu erzielen. Der Grund hierfür war die Erkenntnis, dass bei fehlender Optimierung der AV-Verzögerung Pfropfungsphänomene mit Verschlechterung der Hämodynamik auftraten (Schrittmachersyndrom) (Ausubel, Boal et al. 1985).

Bisher herrschen sehr unterschiedliche Meinungen darüber, wie lang die optimale AV-Zeit sein soll. Einig ist man sich darüber, dass diese Zeit für jeden Patienten individuell bestimmt werden sollte (Hemmer W 1992). Zum Teil wird eine längere AV-Zeit programmiert, damit sich der Vorhof vollkommen entleeren kann, andere bevorzugen eine kurze AV-Zeit, damit der Ventrikel sich über eine maximal lange Zeitdauer diastolisch füllen kann (Masuyama, Kodama et al. 1989). Beide Vorgehensweisen lassen allerdings die Bedeutung der exakten zeitlichen Ankopplung von Vorhof- und Kammersystole außer Acht.

Nach der Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers oder Zweikammer-Defibrillators war die Nominaleinstellung die Programmierung einer relativ langen AV-Zeit. Die derzeitige Nominaleinstellung ist eine kurze AV-Zeit (Wu, Gu et al. 2006; Christof Kolb 2008). Traditionelle Programmierungen sehen hierfür eine Dauer von 120 – 180 ms vor (Christof Kolb 2008).

AV-sequentielle Systeme (Zweikammer-Schrittmacher in DDD-Programmierung und vorhofgetriggerte ventrikuläre Bedarfsschrittmacher, VDD) gewährleisten eine physiologische Vorhof-Kammer-Kontraktionsabfolge und Synchronisation von Vorhof- und Kammererregung und erlauben demzufolge bei intakter Sinusknotenfunktion eine physiologische Regulation der Herzfrequenz (Kruse, Arnman et al. 1982; Nordlander and Hedman 1991). Sie erfüllen somit die Voraussetzungen eines unter hämodynamischen Gesichtspunkten optimalen, physiologischen Schrittmachersystems (Goldreyer 1982; Pehrsson, Astrom et al. 1983; Nordlander and Hedman 1991).

In früheren Studien (Braunwald, Brockenbrough et al. 1961; Frahm, Braunwald et al. 1961) konnte gezeigt werden, dass ein optimales AV-Delay physiologisch dann vorhanden ist, wenn die Mitralklappe exakt am Ende der atrialen Kontraktion (A-Welle) durch den Beginn der ventrikulären Kontraktion geschlossen wird.

Hierdurch kommt dem diastolischen Fluss bei der AV-Zeit-Programmierung eine entscheidende Bedeutung zu (= diastolische Optimierung).

Die Optimierung des AV-Intervalls bei Patienten mit Zweikammer-Schrittmachern ist eine wesentliche Voraussetzung für eine gute Hämodynamik, vor allem für eine zeitlich optimierte Vorhofsystole und das enddiastolische linksventrikuläre Volumen (Ovsyshcher, Zimlichman et al. 1993; Frielingsdorf, Gerber et al. 1994).

Die Impedanzkardiographie (IKG) ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens. Sie basiert auf der Messung der thorakalen Impedanzänderung während des Herzzyklus, zu deren Ermittlung ein physiologisch unbedenklicher Strom durch den Thorax geleitet und die daraus resultierende Spannung gemessen wird.

Mehrere Studien verglichen die Impedanzkardiographie mit anderen Methoden wie Thermodilution, indirekte Fick (CO₂)-Methode oder Radionuklidventrikulographie. Dabei zeigte sich eine akzeptable Korrelation von 0,7 bis 0,9 (Spinale, Hendrick et al. 1990; Spinale, Smith et al. 1990; Belardinelli, Ciampani et al. 1996; Pianosi and Garros 1996). Es konnte Ebenfall gezeigt werden, dass die mittels diastolischer (Doppler) und systolischer (Impedanzkardiographie) AV-Zeitoptimierung erhaltenen Werte signifikant miteinander korrelieren (Kindermann, Frohlig et al. 1997).

Die impedanzkardiographischen Messungen zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit und ermöglichen eine zuverlässige Erkennung von kleinen Veränderungen des Schlagvolumens bei verschiedenen Schrittmacherprogrammierungen (Kolb HJ 1999).

Bei Patienten mit implantierten Zweikammerstimulation kann durch Variation der AV-Zeit eine Beeinflussung hämodynamischer Parameter erzielt werden. Ein zu langes AV-Intervall führt zu einer frühzeitigen atrialen Kontraktion und zum Verlust des Optimums der ventrikulären Füllung. Ein zu kurz programmiertes AV-Intervall führt zu Pfropfungsphänomenen, da die atriale Kontraktion bei bereits geschlossener AV-Klappe erfolgt (Deneke, Lemke et al. 2008).

Bei Patienten mit höhergradigem AV-Block, bei denen in jedem Fall eine Ventrikelstimulation erforderlich ist, handelt es sich um ein Problem der diastolischen Optimierung. Falls die AV-Verzögerung des Herzschrittmachers so eingestellt wurde, dass das Ende der linksatrialen Kontraktion mit dem Beginn der

linksventrikulären Kontraktion zusammenfällt, wird die beste diastolische Füllung erreicht (Kindermann, Frohlig et al. 1997).

Anspruchsvoller ist die Frage der optimalen AV-Zeit bei Patienten mit Zweikammer-Herzschrittmacher, die über eine verlängerte, aber grundsätzlich erhaltene intrinsische AV-Überleitung verfügen (Kindermann 2004). Es handelt sich überwiegend um antiarrhythmisch therapierte Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, die über eine Sinusbradykardie schrittmacherpflichtig wurden. Sie wiesen unter reiner Vorhofstimulation, entweder spontan oder antiarrhythmikabedingt, ein verlängertes Intervall zwischen Vorhofstimulus und Q-Zacke auf. Ob diese Patienten hämodynamisch von einer Zweikammerstimulation mit optimiertem AV-Intervall profitieren, hängt im Wesentlichen davon ab, ob die Optimierung der diastolischen Füllung durch eine Korrektur der verlängerten atrioventrikulären Überleitung den negativ inotropen Effekt der rechtsventrikulären Stimulation kompensieren kann (Kindermann 2004).

Bei Patienten mit deutlich verlängerter AV-Überleitung (> 300 ms) mit Herzinsuffizienzsymptomen kann die Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers durch eine Verkürzung des AV-Intervalls zu einer Verbesserung der Hämodynamik und der Symptomatik führen (Barold 1996; Epstein, DiMarco et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit verlängerter AV-Überleitung (> 200 ms) bei eigener AV-Überleitung ein signifikant niedrigeres SV als Patienten mit normaler AV-Überleitung (< 200 ms) haben ($60 \pm 11,0$ ml vs., $71,0 \pm 15$ ml, $p = 0,014$). Das gemessene SV unter optimaler AV-Zeit-Programmierung war in der Gruppe mit verlängerter AV-Überleitung geringfügig niedriger als bei der Gruppe mit normaler AV-Überleitung, erreichte jedoch keine Signifikanz ($72 \pm 13,0$ ml, $76,0 \pm 15,0$ ml, $p = 0,32$). Durch die Optimierung der AV-Zeiten kann in beiden Gruppen das Schlagvolumen gesteigert werden, wobei dieser Effekt ausgeprägter in der Gruppe mit langer PQ-Dauer ist. Dabei betrug die prozentuale Zunahme des Schlagvolumens bei verlängerter AV-Überleitung 18,9 % während die prozentuale Zunahme des Schlagvolumens bei normaler AV-Überleitung 9,2 % betrug.

Das mittlere Herzschlagvolumen war bei der Betrachtung der gesamten Studienpopulation bei eigener Überleitung, gegenüber dem mittleren Herzschlagvolumen bei optimiertem AV-Intervall, signifikant geringer (66 ± 14 ml vs. 74 ± 14 ml, $p < 0,001$). Es zeigte sich jedoch auch, dass bei Programmierung des hämodynamisch ungünstigsten AV-Intervalls niedrigere Herzschlagvolumina registriert werden als unter intrinsischer AV-Überleitung unabhängig von der PQ-Dauer. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant (62 ± 14 ml vs. 66 ± 12 ml, $p = 0,001$). Somit konnte gezeigt werden, dass bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit Zweikammer-Schrittmacherstimulation die Hämodynamik abhängig von den eingestellten AV-Zeit beeinflusst (optimiert bzw. verschlechtert) werden kann.

In dieser Arbeit war das ermittelte Herzschlagvolumen bei optimalen AV-Intervall signifikant höher als das Herzschlagvolumen bei ungünstigem AV-Intervall (SV 74 ± 14 ml, 62 ± 12 ml $p = 0,0001$). Der Unterschied konnte bei allen Patienten nachgewiesen werden. Damit betrug der prozentuale Zugewinn beim optimalen im Vergleich zum ungünstigsten AV-Intervall bis zu 19,2% des Schlagvolumens. Mit einem optimierten AV- Intervall kann die Hämodynamik deutlich verbessert werden (Lemke B 1992; Ovsyshcher 1997; Crystal and Ovsyshcher 1999).

Ebenso war der Unterschied in den gemessenen Herzschlagvolumina zwischen dem als Standard-AV-Intervall (150 ms) und dem optimalem AV-Intervall signifikant. Eine konventionelle Zweikammer-Stimulation mit Optimierung der AV-Zeit führte in dieser Untersuchung akut zu einer signifikanten Verbesserung der myokardialen Hämodynamik gegenüber eigener Überleitung und bewirkte einen messbaren Zugewinn an Schlagvolumen im Mittel um 11 %. Allerdings können die akuten, positiven hämodynamischen Effekte einer Zweikammerstimulation nur durch die Optimierung des AV-Delays erreicht werden. Eine Zweikammer-Stimulation ohne Optimierung der AV- Überleitung kann sogar akut eine Verschlechterung des Herzzeitvolumens um bis zu 6 % gegenüber eigener Überleitung führen. Ist eine permanente Ventrikelstimulation unumgänglich, sollte demzufolge aus hämodynamischer Sicht eine AV- Optimierung erfolgen. Das Standard- AV- Intervall (150 ms) war nur bei 14% der Patienten die optimale Einstellung.

In dieser Arbeit zeigte sich der untersuchten AV-Intervalle, dass für das AV-Intervall mit dem größten Herzschlagvolumen, bei vorhandenen interindividuellen Unterschieden, im Mittel signifikant kürzere Zeiten programmiert werden mussten als für das hämodynamisch ungünstigste AV- Intervall ($103 \pm 25,4$ ms 129 ± 28 ms, $p < 0,001$). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Somit konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, dass die optimale AV-Zeit kürzer ist als aktuell klinisch programmiert. Das initiale eingestellte AV- Delay (Standard- AV-Intervall 150 ms) korrelierte nur bei 6 Patienten (14,3 %) mit dem mittels Impedanzkardiographie optimierten AV-Intervall. Diese Ergebnisse werden von mehreren Studien untermauert, bei denen günstige hämodynamische Effekte nachgewiesen konnten (Hochleitner, Hortnagl et al. 1990; Brecker, Xiao et al. 1992; Auricchio, Sommariva et al. 1993).

Wir fanden im dargestellten Patientenkollektiv eine große Spannbreite optimaler hämodynamisch günstiger AV- Zeiten. Bei 45,2% der Patienten war die hämodynamisch günstige AV-Zeit 80 ms, bei 14,3% der Patienten 100 ms, bei 26,2% der Patienten 120 ms und bei 14,3% der Patienten war die hämodynamisch günstige AV-Zeit 150 ms. Dies ist in erster Linie auf beträchtliche Unterschiede in den schrittmacherbedingten interatrialen Leitungszeiten zurückzuführen (Leier, Jewell et al. 1979; Camous, Raybaud et al. 1993).

Diese Ergebnisse unterstreichen erneut, dass eine optimale AV-Programmierung die im Patienten begründeten individuellen Bedingungen berücksichtigen muss. Unsere Messungen bestätigen die bereits in anderen Arbeiten beschriebene große interindividuelle Differenz der optimalen AV-Intervalle in Ruhe (Hemmer W 1992).

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die AV- Optimierungen unter Ruhebedingungen. Physiologisch gesehen verkürzt sich das PQ-Intervall unter Belastung unter dem Einfluss der zirkulierenden Katecholamine. Der Durchschnittswert für die natürliche Verkürzung der atrioventrikulären Überleitungszeit beträgt bei Herzgesunden unter Belastung bei einem Frequenzanstieg von 10 Schlägen pro Minute linear etwa 4 ± 2 ms (Daubert, Ritter et al. 1986).

Dieses natürliche Verhalten kann durch entsprechende Programmierung des Schrittmacherparameters „dynamisches AV-Delay“ simuliert werden, sofern ein frequenzadaptatives AV-Delay gewünscht ist.

Mehrere Arbeiten (Breckner, Xiao et al. 1992; Nishimura, Hayes et al. 1995) haben gezeigt, dass bei Patienten mit systolischer Funktionseinschränkung eine Optimierung des AV-Intervalls von Zweikammer-Schrittmachern zu einer verbesserten linksventrikulären Hämodynamik führen kann. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie konnte gezeigt werden (Guardigli, Ansani et al. 1994), dass es unter einer optimierten Programmierung der AV-Zeit bei Patienten mit DDD-Schrittmachern auf Grund einer besseren Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und einer Reduktion der NYHA-Klasse kam. Außerdem kann der Zweikammer-Schrittmacher bei ausgewählten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und kongestiver Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der klinischen Symptome und der funktionellen NYHA-Klasse führen (Hochleitner, Hortnagl et al. 1990; Breckner, Xiao et al. 1992; Auricchio, Sommariva et al. 1993). Diese Studien wurden jedoch nicht randomisiert durchgeführt und die Ergebnisse in der Literatur sind zum Teil widersprüchlich. In einer randomisierten Studie zeigte sich bei Optimierung des AV-Intervalls bei herzinsuffizienten Patienten ($EF < 25\%$, NYHA $> II$) nach 6 Monaten einer Verbesserung der Lebensqualität (Capucci, Romano et al. 1999). Dahingegen fand sich in einer Arbeit (Linde, Gadler et al. 1995), dass bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kein Nutzen unter einer optimal programmierten AV-Zeit zu beobachten ist.

Für das impedanzkardiographisch bestimmte Herzschlagvolumen bei optimaler Programmierung des AV- Intervalls zeigte sich bei Patienten mit einer guten linksventrikulären Ejektionsfraktion ($EF \geq 50\%$) kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit Patienten mit einer eingeschränkten EF ($EF < 50\%$) (Voelker 2004) ($EF \geq 50\%$: $75,0 \pm 17$ ml, $EF < 50\%$ $73,0 \pm 12$ ml, $p = 0,184$). Unter av-sequentieller Stimulation kam es jedoch sowohl bei Patienten mit normaler als auch bei Patienten mit eingeschränkter LV- Funktion zu einer akuten Verbesserung der Hämodynamik, wobei beide Gruppen ähnlich von einer Optimierung der AV-Zeit profitieren. Allerdings ist anzunehmen, dass bei herzinsuffizienten Patienten eine Optimierung der AV-Überleitung wichtiger ist als bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion, da Patienten mit guter Ejektionsfraktion auch suboptimale Programmierungen noch relativ gut kompensieren können (Liebold, Rodig et al. 1998).

Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre wurde von einigen Studiengruppen (Hochleitner, Hortnagl et al. 1990; Nishimura, Hayes et al. 1995) die Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und klinischen Zeichen einer chronischen schweren Herzinsuffizienz durch eine physiologische Zweikammerstimulation als therapeutische Alternative vorgeschlagen. Diese hatte zum Ziel ein unphysiologisch langes intrinsisches AV-Intervall zu verkürzen (Hochleitner, Hortnagl et al. 1990). Es zeigte sich in mehreren Arbeiten, dass eine herkömmliche Zweikammerstimulation beim herzinsuffizienten Patienten eine sehr kurz gewählte Programmierung der AV- Zeit die Hämodynamik verbessert (Ishikawa T; Auricchio, Sommariva et al. 1993) und eine routinemäßige kurz gewählter AV-Zeit gerechtfertigt ist.

Die mittlere optimierte AV-Zeit war bei Herzinsuffizienzpatienten mit CRT-Therapie in einer Studie 113 ms (\pm 31) allerdings mit großen interindividuellen Schwankungen (Deneke, Lemke et al. 2008).

Für die optimale AV-Zeit zeigte sich, dass für Patienten mit einer guten linksventrikulären Ejektionsfraktion, im Mittel signifikant kürzere optimierte AV-Zeiten programmiert wurden, als für Patienten mit einer eingeschränkten Pumpfunktion ($EF < 50\%$). Die mittlere optimierte AV-Zeit bei eingeschränkter LV-Pumpfunktion war $109,5 \pm 28$ ms während sie bei noch erhaltener LV-Pumpfunktion $96 \pm 19,5$ ms ($p = 0,048$) betrug. Noch deutlicher wird dieser Unterschied beim Vergleich von Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Pumpfunktion ($EF < 35\%$) (Peter Libby 2007-10-16, 2304 pages) gegenüber Patienten mit nicht hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion ($EF \geq 35\%$) ($EF \geq 35\% 96 \pm 21$ ms, $EF < 35\% 121 \pm 27$ ms, $p = 0,002$).

Auch das ungünstigste AV-Intervall war bei den Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion signifikant kürzer ($EF \geq 35\% 135,5 \pm 25$, $EF < 35\% 114 \pm 29$).

Es konnte gezeigt werden, dass die Differenz zwischen dem optimierten AV-Intervall und einem hämodynamisch ungünstigen AV-Intervall bei Patienten mit guter linksventrikulärer Pumpfunktion größer ist, als bei Patienten mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion. Diese Ergebnisse fanden sich insbesondere in der Gruppe mit hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion. Daher sollte

besonders bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion eine AV-Zeitoptimierung erfolgen, da eine geringe Veränderung der AV-Zeiten zur größeren Veränderung des Herzschlagvolumens führt.

Unter physiologischen Leitungsverhältnissen bei Gesunden reichen 120-180 ms häufig nicht für eine Erregungspassage von der Vorhofelektrode bis zur Kammerelektrode aus, sodass eine rechtsventrikuläre Stimulation folgt (Christof Kolb 2008).

Bei Optimierung des AV-Intervalls mit einer kurzen AV-Zeit ist bei der Mehrzahl der Patienten ein hoher Anteil an Ventrikelstimulation zu erwarten, in Abhängigkeit von der spontanen atrioventrikulären Leitungszeit und dem Zeitpunkt, an dem die ventrikuläre Depolarisation durch den Schrittmacher registriert wird. Dabei erfolgte häufig bei Elektrodenlage im rechtsventrikulären Apex eine Registrierung erst zum Zeitpunkt der S-Zacke im Oberflächen-EKG (Wiegand 2008).

Die Vermeidung einer unnötigen rechtsventrikulären Stimulation vermindert bei Patienten mit Sinusknotensyndrom und erhaltener linksventrikulärer Funktion zwei Risiken:

1. Das Risiko der Entwicklung eines Vorhofflimmerns und
2. das Risiko einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz (Sweeney, Bank et al. 2007).

Sobald der Anteil der ventrikulären Stimulation einen Wert von 40 % überschreitet, erhöht sich das Risiko für Vorhofflimmern bis zu einem ventrikulären Stimulationsanteil von 85 % linear um 1 %, pro Prozent Anstieg der ventrikulär stimulierten Herzzyklen.

Im Gegensatz zu klassischen Herzschrittmacherpatienten führt eine rechtsventrikuläre Stimulation bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 40%) und primärer Indikation für einen automatischen Defibrillator (ICD) paradoxerweise zu einem erhöhtem Risiko einer Progredienz der Herzinsuffizienz und wirkt sich negativ auf die Mortalität aus (Wilkoff, Cook et al. 2002).

Die Nachteile einer kontinuierlichen rechtsventrikulären Stimulation erklären sich durch folgende Mechanismen:

1. Die Erregung bei Schrittmacherpatienten erfolgt nicht über das spezifische Reizleitungssystem, sondern über das Arbeitsmyokard von rechts nach links. Durch den unphysiologischen Stimulationsort kommt es zu einem veränderten Kontraktionsablauf, bei dem das Septum vor der linkslateralen Wand erregt wird.

2. Zusätzlich verstärkt wird dieser Effekt durch eine Verzögerung der Erregungsleitung durch das Arbeitsmyokard (Christof Kolb 2008).

Außerdem verkürzt eine unnötige rechtsventrikuläre Stimulation bei Patienten mit Zweikammer-Schrittmachern die Batterielebensdauer (Wiegand 2008).

Aus der klinischen Erfahrung ist zwar bekannt, dass bestimmte Patienten eine dauerhafte rechtsventrikuläre Stimulation offenbar von jedem Stimulationsort aus tolerieren. Als weitgehend ungeklärt muss aber die Frage betrachtet werden, wodurch die Patienten gekennzeichnet sind, die keine längerfristige rechtsventrikuläre Stimulation vertragen (R. C. Funck 2008). Eine retrospektive Analyse der MOST-Studie von Sweeney et al (Sweeney, Bank et al. 2007; Sweeney, Hellkamp et al. 2008) beschäftigte sich mit dieser Frage. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Klinik und Vorgeschichte des Patienten (manifestes NYHA III- Stadium, Herzinsuffizienzvorgeschichte), kardiale Struktur- und Funktionsparameter (LVEF 50%, AV- Block, Z. n. Myokardinfarkt) sowie QRS-Dauer, Stimulationsmodus (DDD / VVI) und die kumulative ventrikuläre Stimulationshäufigkeit mit in dieser Reihenfolge abnehmender Gewichtung komplex interagieren und zusammen determinieren, ob ein Patient die chronische rechtsventrikuläre Stimulation toleriert. Aufgrund der aktuellen Studienlage muss davon ausgegangen werden, dass die langfristigen Nachteile eines hämodynamisch optimierten AV-Intervalls mit der Folge eines höheren rechtsventrikulären Stimulationsanteils schwerer wiegen als der kurzfristige hämodynamische Vorteil.

Bei Zweikammer-Schrittmachern kann eine Reduktion der ventrikulären Stimulationshäufigkeit durch die Programmierung eines langen AV-Intervalls oder einer AV-Intervall-Hysterese erreicht werden. (AV-Hysterese: Unterschied zwischen Stimulationsintervall und Auslöseintervall, im Normalfall als positive Hysterese: das Auslöseintervall ist länger als Stimulationsintervall (Ritter 1997). Eine Verlängerung der AV-Zeiten verlängert die totale atriale Refraktärperiode, so kann im DDD-Modus auch die postventrikuläre atriale Refraktärzeit nicht beliebig verkürzt werden, um dies zu kompensieren (Wiegand 2008). Eine langes AV-

Intervall erhöht das Risiko für schrittmacherbedingte Tachykardien und kann zu niedrigeren 2:1-Blockfrequenzen führen, wodurch v.a. sportlich aktive Patienten limitiert sein können. Weiterhin wird die Detektion supraventrikulärer Tachykardien und der Mode-switch verzögert oder komplett verhindert (Mode-switch: Schutzalgorithmus gegen Vorhofrhythmusstörung; Umschalten des Modus von DDD und VDD zu VDI bzw. zu DDI (Ritter 1997). Ferner kann es bei lang programmiertem AV-Intervall beim Auftreten ventrikulärer Extrasystolen zeitgleich mit der atrialen Stimulation zur Stimulation in die T-Welle und somit zu schrittmacherinduzierten R-auf-T-Phänomenen kommen (Wiegand 2008). Dieses Risiko ist jedoch in modernen Schrittmachern durch eine ventrikuläre Sicherheitsstimulation bei ventrikulärer Wahrnehmung unmittelbar nach atrialer Stimulation nur sehr gering.

Neben der hämodynamisch optimierten kurze AV-Zeit mit, bei kontinuierlicher ventrikulärer Stimulation Nachteilen bezüglich der Mortalität und Morbidität, ist auch die Vermeidung einer rechtsventrikulären Stimulation mit einer langen AV-Zeiten kritisch zu betrachten.

Die Entscheidung zur permanenten ventrikulären Stimulation bei Patienten mit langer AV-Überleitung und normaler LV-Pumpfunktion bleibt somit individuell. Die Entscheidung für oder gegen eine Zweikammerstimulation mit optimierter AV-Zeit kann in diesem Fall nur dann getroffen werden, wenn das Schlagvolumen bei Zweikammerstimulation mit unterschiedlichen AV-Zeiten gemessen wird. Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion wäre hier zur Vermeidung einer häufigen rechtsventrikulären Stimulation und aufgrund der Nachteile eines langen AV-Intervalls eine biventrikuläre Stimulation zu erwägen.

Die Untersuchungen erfolgten unter Ruhebedingungen. Ist eine frequenzadaptative AV-Verzögerung gewünscht, lässt sich seine mittlere natürliche Variation wie folgt annähern:

Lässt man eine frequenzadaptative AV-Verzögerung-Variation von 5 ms pro 10 Schläge pro Minute Frequenzanstieg zu, so errechnet sich die AV-Verzögerung für jede erwartete Belastungsfrequenz, indem von der zuvor optimierten Ruhe-AV-Verzögerung die Hälfte der Frequenzdifferenz zur Ruhe-Frequenz abgezogen wird: Wird zum Beispiel bei einem Patienten mit einer Ruhefrequenz von 60 bpm unter Belastung ein Frequenzanstieg auf 150 bpm erwartet, so beträgt die erwartete

Frequenzdifferenz 90 bpm. Das für eine Frequenz von 150 bpm zu programmierendem AV- Intervall muss in diesem Fall um einen Betrag der der Hälfte der Frequenzdifferenz entspricht, also $(150-60)/2 = 45$ ms kürzer als das vorher programmierte optimale Ruhe- AV- Intervall eingestellt ist.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den akuten Effekt unterschiedlich programmierter AV-Zeiten auf das durch Impedanzkardiographie ermittelte Herzzeitvolumen bei Patienten mit implantiertem Zweikammer-Schrittmacher bzw. ICD. Dabei wurden 42 Patienten, die einen Zweikammer-Schrittmacher bzw. 2-Kammer-ICD implantiert bekommen hatten, eingeschlossen und es wurde eine Optimierung des AV- Intervalls mittels Impedanzkardiographie vorgenommen. Bei allen Patienten wurden die AV-Intervalle von 80-120 ms in Schritten von 20 ms sowie das Standard-AV-Intervall (150ms) und die eigene Überleitung (VVI 30/min.) programmiert. Bei jedem AV-Intervall wurde im Steady-state nach frühestens 1 Minute das mittlere Herzschlagvolumen bestimmt.

Es lässt sich zusammenfassend über die Hämodynamik bei Patienten mit Zweikammerstimulation sagen, dass

1. bei Patienten mit implantierten DDD-Schrittmachern durch Programmierung der AV-Zeit eine Änderung hämodynamischer Parameter erzielt werden kann.
2. mit einer Optimierung der AV-Zeit in der Akutphase ein prozentualer Zugewinn gegenüber eigener AV-Überleitung am Herzschlagvolumen (SV) um bis zu 11% erzielt werden kann.
3. bei einzelnen Patienten eine Optimierung des AV-Intervalls im Vergleich zu dem ungünstigsten AV-Intervall zu einer minimalen Verbesserung des SV in Prozent um 1,4 %, und zur einer maximalen Verbesserung des SV um bis zu 42,3%,führte.
4. eine Zweikammer-Stimulation ohne Optimierung der AV-Intervalls sogar akut eine Verschlechterung des Herzschlagvolumens um bis zu 6 % gegenüber eigener Überleitung führen kann.
5. Patienten mit einer verlängerten AV-Überleitung (> 200 ms) impedanzkardiographisch ein signifikant niedrigeres SV bei eigener AV-Überleitung als Patienten mit normaler AV-Überleitung (< 200 ms) aufwiesen, Dabei betrug die mittlere prozentuale Zunahme des Schlagvolumens bei verlängerter AV-Überleitung 18,9 %.
6. es für jeden Patienten eine individuelle optimale AV-Zeit gibt. Diese kann leicht mittels Impedanzkardiographie bestimmt werden. Wird die AV-Zeit

länger oder kürzer gewählt, verschlechtert sich die linksventrikuläre Hämodynamik.

7. kurze AV-Zeiten günstige hämodynamische Effekte zeigen.
8. die optimalen AV-Zeiten abhängig von der linksventrikulären Funktionsstörung sind.
9. häufig die Werksprogrammierung bzw. die Standardprogrammierung nicht der optimalen Programmierung entspricht die Differenz zwischen dem optimierten AV-Intervall und einem hämodynamisch ungünstigen AV-Intervall bei Patienten mit guter linksventrikulären Funktion größer ist als bei Patienten mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion.

6. Abstract

Acute haemodynamic effects of optimizing the A-V interval with impedance cardiography in dual-chamber stimulation

Background:

Optimizing the A-V interval in dual-chamber stimulation may improve haemodynamics. Haemodynamic evaluation can be conducted by invasive or non-invasive procedures. One possible method is impedance cardiography, in which changes in cardiac volumes are recorded.

The objective of this study was to analyze the acute haemodynamic effects of A-V intervals programmed at different lengths in dual-chamber stimulation, ascertained by determining stroke volume with impedance cardiography.

Methods: The study was carried out with 42 patients who had a dual-chamber pacemaker or dual chamber ICD implanted, and the A-V interval was optimized by impedance cardiography. Left-ventricular pump function was determined by echocardiography, and the patients were divided into a group with maintained left-ventricular pump function (EF \geq 50%) and another with limited (EF <50%). The criteria for inclusion were: 1. dual-chamber pacemaker or ICD; 2. sinus rhythm, and 3. consent. In all the patients the A-V intervals were programmed from 80-120 ms in steps of 20 ms or at the standard A-V interval (150 ms) and with their own conduction system (VVI 30/min.). For each A-V interval the mean stroke volume was determined in the steady state after 1 minute at the earliest.

Results: The 42 patients in the study (33 men, 9 women; average age 66.8 ± 7.7 years, min. 47, max. 84 years) showed values of 45 ± 17 % for the mean ejection fraction (EF) during echocardiography. When the A-V interval was optimized, the stroke volume showed significantly higher values (74 ± 14 p <0001) than at the standard A-V interval (65 ± 13.5). The least-favourable A-V interval resulted in the significantly lowest stroke volume (least-favourable A-V interval 62.0 ± 11.8 ms, optimum A-V interval 74 ± 14 p<0001). On average, the optimized A-V interval was significantly shorter than the least-favourable A-V interval (optimum A-V interval 103

ms \pm 25, least-favourable A-V interval 129 \pm 28 ms **p<0001**). In patients with an EF \geq 50%, the optimized A-V interval was significantly shorter (96 \pm 19.5) than in patients with an EF < 50% (109.5 \pm 28 **p= 0.048**).

Conclusions: It is possible to significantly improve the stroke volume acutely, at rest, by optimizing the A-V interval. There is no such thing as a universally optimum A-V interval; it is necessary to optimize it individually, the optimized A-V interval being in the shorter A-V conduction time range in both patients with an EF \geq 50% and those with an EF < 50%. Patients with limited LV pump function (EF < 50%) have significantly longer optimized A-V intervals than those whose LV function is not restricted.

6. Literaturverzeichnis

- Auricchio, A., L. Sommariva, et al. (1993). "Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay." Pacing Clin Electrophysiol **16**(10): 2034-43.
- Auricchio, A., C. Stellbrink, et al. (1999). "Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group." Circulation **99**(23): 2993-3001.
- Ausubel, K., B. H. Boal, et al. (1985). "Pacemaker syndrome: definition and evaluation." Cardiol Clin **3**(4): 587-94.
- Ausubel, K., P. Klementowicz, et al. (1986). "Interatrial conduction during cardiac pacing." Pacing Clin Electrophysiol **9**(6 Pt 2): 1026-31.
- Barin, E., D. G. Haryadi, et al. (2000). "Evaluation of a thoracic bioimpedance cardiac output monitor during cardiac catheterization." Crit Care Med **28**(3): 698-702.
- Barold, S. S. (1996). "Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III?" Pacing Clin Electrophysiol **19**(5): 747-51.
- Belardinelli, R., N. Ciampani, et al. (1996). "Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy." Am J Cardiol **77**(15): 1293-301.
- Braun, M. U., A. Schnabel, et al. (2005). "Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy." J Interv Card Electrophysiol **13**(3): 223-9.
- Braunwald, E., E. C. Brockenbrough, et al. (1961). "Left atrial and left ventricular pressures in subjects without cardiovascular disease: observations in eighteen patients studied by transseptal left heart catheterization." Circulation **24**: 267-9.

- Brecker, S. J., H. B. Xiao, et al. (1992). "Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy." Lancet **340**(8831): 1308-12.
- Breuel, L. (1998). "Einführung in die Impedanzkardiographie", in: Hämodynamisches Management (R. Klocke, L. Breuel), Verlag ISLE, Ilmenau, 1998."
- Brown, C. V., W. C. Shoemaker, et al. (2005). "Is noninvasive hemodynamic monitoring appropriate for the elderly critically injured patient?" J Trauma **58**(1): 102-7.
- Bureau, G., P. Tessier, et al. (1995). "[Thoracic electric bioimpedance. A non-invasive method for the measurement of cardiac output]." Presse Med **24**(9): 445-8.
- Camous, J. P., F. Raybaud, et al. (1993). "Interatrial conduction in patients undergoing AV stimulation: effects of increasing right atrial stimulation rate." Pacing Clin Electrophysiol **16**(11): 2082-6.
- Capucci, A., S. Romano, et al. (1999). "Dual chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure: a randomized study." Europace **1**(3): 174-8.
- Celsi, A., A. Imperatori, et al. (1986). "[Reproducibility of the measurement of thoracic electric impedance]." G Ital Cardiol **16**(7): 573-7.
- Christof Kolb, S. T., Bernhard Zrenner (2008). "Schrittmacheralgorithmen zur Minimierung der rechtsventrikulären Stimulation." Kardio update 2008; 4: 149-166(Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
- Critchley, L. A., D. H. Leung, et al. (1996). "Abdominal surgery alters the calibration of bioimpedance cardiac output measurement." Int J Clin Monit Comput **13**(1): 1-8.
- Crystal, E. and I. E. Ovsyshcher (1999). "Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval-how different are they?" Europace **1**(2): 121-5.
- Daubert, C., P. Ritter, et al. (1986). "Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects: applications to dual chamber pacing." Pacing Clin Electrophysiol **9**(6 Pt 2): 1032-9.
- De Maria, A. N. and A. Raisinghani (2000). "Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age?" Congest Heart Fail **6**(2): 60-73.

- Deneke, T., B. Lemke, et al. (2008). "[Optimized programming during cardiac resynchronization therapy]." Herzschrittmacherther Elektrophysiol **19**(1): 11-8.
- Doerr Th, W. A., Kampschulte R (1994) (1994). "Duplex Impedanzkardiographie. Neue Möglichkeiten der nichtinvasiven kardiovaskulären Funktionsdiagnostik. Intensivmed".
- Drazner, M. H., B. Thompson, et al. (2002). "Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy." Am J Cardiol **89**(8): 993-5.
- Dryander, S. v. "Das optimale AV-Intervall des 2-Kammerschrittmachers." Herzschrittmacherther Elektrophys **15**: Suppl 1, I/39–I/46 (2004).
- Epstein, A. E., J. P. DiMarco, et al. (2008). "ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol **51**(21): e1-62.
- Fortin, J., W. Habenbacher, et al. (2006). "Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement." Comput Biol Med **36**(11): 1185-203.
- Frahm, C. J., E. Braunwald, et al. (1961). "Congenital aortic regurgitation. Clinical and hemodynamic findings in four patients." Am J Med **31**: 63-70.
- Frielingsdorf, J., T. Deseo, et al. (1996). "A comparison of quality-of-life in patients with dual chamber pacemakers and individually programmed atrioventricular delays." Pacing Clin Electrophysiol **19**(8): 1147-54.
- Frielingsdorf, J., A. E. Gerber, et al. (1994). "Importance of an individually programmed atrioventricular delay at rest and on work capacity in patients with dual chamber pacemakers." Pacing Clin Electrophysiol **17**(1): 37-45.
- Furman, S. (2003). "The early history of cardiac pacing." Pacing Clin Electrophysiol **26**(10): 2023-32.

- Gerd Fröhlig, J. C., Jens Jung, Walter Koglek, Bernd Lemke, Andreas Markewitz und Jörg Neuzner (2006). "Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie Indikation-Programmierung-Nachsorge." 2006 Georg Thieme Verlag KG.
- Ghio, S., C. Constantin, et al. (2004). "Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration." Eur Heart J **25**(7): 571-8.
- Goldreyer, B. N. (1982). "Physiologic pacing: the role of AV synchrony." Pacing Clin Electrophysiol **5**(4): 613-5.
- Guardigli, G., L. Ansani, et al. (1994). "AV delay optimization and management of DDD paced patients with dilated cardiomyopathy." Pacing Clin Electrophysiol **17**(11 Pt 2): 1984-8.
- Handbuch, T. F. M. i.
- Hemmer W, W. A., Schirmer U et al.(1992) (1992). "Postoperative hämodynamische Untersuchungen zur Optimierung der AV-Zeit unter 2-Kammerstimulation." Herzschr Elektrophys **3**: 96–100.
- Hochleitner, M., H. Hortnagl, et al. (1990). "Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy." Am J Cardiol **66**(2): 198-202.
- <http://www.cnsystems.at>; C. D. T. F. M. S.
- Ishikawa T, S. S., Kosuge M, et al. "Optimization of atrioventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure with an implanted DDD pacemaker -Case report-." Jpn Circ J **2001**; **65**: 46-9.
- Ishikawa, T., T. Sugano, et al. (1999). "Relationship between atrioventricular delay, QT interval and cardiac function in patients with implanted DDD pacemakers." Europace **1**(3): 192-6.
- Ismer, B., von Knorre, G. H., Voß, W., Placke, J. (2004) (2004). "Approximation des individuell optimalen AV-Delays mittels linksatrialer Elektrographie" Herzschr Elektrophys **15**, Suppl 1, I/33-I/38.
- Josephson, M. E., J. A. Kastor, et al. (1977). "Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates." Am J Cardiol **39**(7): 967-71.

- Josephson, M. E., D. L. Scharf, et al. (1977). "Atrial endocardial activation in man. Electrode catheter technique of endocardial mapping." Am J Cardiol **39**(7): 972-81.
- Kass, D. A., C. H. Chen, et al. (1999). "Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay." Circulation **99**(12): 1567-73.
- Kindermann, M. (2004). "Impedanzkardiographie." Herzschrittmacherther Elektrophysiol (2004) **15**:1102–9.
- Kindermann, M., G. Frohlig, et al. (1997). "Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography." Pacing Clin Electrophysiol **20**(10 Pt 1): 2453-62.
- Kirch, W., A. Halabi, et al. (1989). "Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive hemodynamic measurements." Gastroenterology **96**(6): 1388-92.
- Koglek W, K. W., Kowalski M et al. (2000) (2000). "Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei Zweikammerschrittmachern. Herzschr." Herzschr. Elektrophys **11**: 244–253.
- Kolb HJ, B. U., Mende M, Neugebauer A, Pfeiffer D, Rother. (1999). "Assessment of the optimal atrioventricular delay in patients with dual-chamber pacemakers using impedance cardiography and Doppler echocardiography." J Clin Basic Cardiol (1999) **2**:237–40.
- Koobi, T., M. Kahonen, et al. (2003). "Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study." Clin Physiol Funct Imaging **23**(1): 31-6.
- Kruse, I., K. Arnman, et al. (1982). "A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing." Circulation **65**(5): 846-55.
- Kubicek, W. G., J. N. Karnegis, et al. (1966). "Development and evaluation of an impedance cardiac output system." Aerosp Med **37**(12): 1208-12.
- Lababidi, Z., D. A. Ehmke, et al. (1970). "The first derivative thoracic impedance cardiogram." Circulation **41**(4): 651-8.
- Lamberts, R. (1984). "Impedance cardiography." Van Gorcum, pp. 1-163, Assen, 1984.

- Leier, C. V., G. M. Jewell, et al. (1979). "Interatrial conduction (activation) times." Am J Cardiol **44**(3): 442-6.
- Lemke, B., B. Nowak, et al. (2005). "[Guidelines for heart pacemaker therapy]." Z Kardiol **94**(10): 704-20.
- Lemke B, W. U. (1992). "Hämodynamische Bedeutung der programmierbaren atrioventrikulären Verzögerungszeit für die Zweikammerstimulation. Herzschr Elektrophys 3: 41–57."
- Liebold, A., G. Rodig, et al. (1998). "Short atrioventricular delay dual-chamber pacing early after coronary artery bypass grafting in patients with poor left ventricular function." J Cardiothorac Vasc Anesth **12**(3): 284-7.
- Linde, C., F. Gadler, et al. (1995). "Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure." Am J Cardiol **75**(14): 919-23.
- Lüderitz, B. (1986). "Therapie und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen." Springer-Verlag (1986).
- Masuyama, T., K. Kodama, et al. (1989). "Effects of atrioventricular interval on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed Doppler echocardiography." Cardiovasc Res **23**(12): 1034-42.
- Melzer, C., A. C. Borges, et al. (2004). "Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function." Cardiovasc Ultrasound **2**: 30.
- Modena, M. G., R. Rossi, et al. (1996). "The importance of different atrioventricular delay for left ventricular filling in sequential pacing: clinical implications." Pacing Clin Electrophysiol **19**(11 Pt 1): 1595-604.
- Moshkovitz, Y., E. Kaluski, et al. (2004). "Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications." Curr Opin Cardiol **19**(3): 229-37.
- Nishimura, R. A., D. L. Hayes, et al. (1995). "Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study." J Am Coll Cardiol **25**(2): 281-8.
- Nordlander, R. and A. Hedman (1991). "Hemodynamics and exercise capacity during pacemaker stimulation." Herz **16**(3): 149-57.

- Ovsyshcher, I. and S. Furman (1993). "Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature." Pacing Clin Electrophysiol **16**(7 Pt 1): 1412-22.
- Ovsyshcher, I., J. N. Gross, et al. (1992). "Precision of impedance cardiography measurements of cardiac output in pacemaker patients." Pacing Clin Electrophysiol **15**(11 Pt 2): 1923-6.
- Ovsyshcher, I., R. Zimlichman, et al. (1993). "Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays." J Am Coll Cardiol **21**(3): 761-7.
- Ovsyshcher, I. E. (1997). "Toward physiological pacing: optimization of cardiac hemodynamics by AV delay adjustment." Pacing Clin Electrophysiol **20**(4 Pt 1): 861-5.
- P. Ritter, J. D., V. Mahaux, T. Lelièvre, D. Soyeur, T. Lavergne, S. Cazeau, L. Guize, LM. Rabine, C. Daubert (1995) New method for determining the optimal AV delay in patients paced in DDD mode for complete AV block (abstr.) PACE 18 : 855 (1995) "New method for determining the optimal AV delay in patients paced in DDD mode for complete AV block." **Volume**, DOI:
- Pehrsson, S. K., H. Astrom, et al. (1983). "Left ventricular volumes with ventricular inhibited and atrial triggered ventricular pacing." Acta Med Scand **214**(4): 305-10.
- Peter Libby, R. O. B., Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, (2007-10-16 | ISBN: 1416041060 | 2304 pages | CHM | 176,5 MB). "Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8 Ed".
- Pianosi, P. and D. Garros (1996). "Comparison of impedance cardiography with indirect Fick (CO₂) method of measuring cardiac output in healthy children during exercise." Am J Cardiol **77**(9): 745-9.
- R. C. Funck, S. K., B. Maisch (2008). "Biventrikuläre Stimulation bei AV-Block." Herzschr Elektrophys 19:41–47 (2008)
- Rao, G., G. Winzelberg, et al. (1985). "What is the optimum A-V interval in D.D.D. pacing?" Angiology **36**(4): 253-7.
- Reuter, D. A. and A. E. Goetz (2005). "[Measurement of cardiac output]." Anaesthetist **54**(11): 1135-51; quiz 1152-3.

- Ritter, W. F. P. (1997). "Praxis der Herzschrittmachertherapie, 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1997."
- Schiller NB, S. P., Crawford M, et al (1989). "Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms." J Am Soc Echocardiogr 1989; 2:358–367.
- Skinner, N. S., Jr., J. H. Mitchell, et al. (1963). "Hemodynamic Effects of Altering the Timing of Atrial Systole." Am J Physiol **205**: 499-503.
- Spinale, F. G., D. A. Hendrick, et al. (1990). "Relationship between bioimpedance, thermodilution, and ventriculographic measurements in experimental congestive heart failure." Cardiovasc Res **24**(5): 423-9.
- Spinale, F. G., A. C. Smith, et al. (1990). "Relationship of bioimpedance to thermodilution and echocardiographic measurements of cardiac function." Crit Care Med **18**(4): 414-8.
- Sweeney, M. O., A. J. Bank, et al. (2007). "Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease." N Engl J Med **357**(10): 1000-8.
- Sweeney, M. O., A. S. Hellkamp, et al. (2008). "Reduced Ejection Fraction, Sudden Cardiac Death, and Heart Failure Death in the Mode Selection Trial (MOST): Implications for Device Selection in Elderly Patients with Sinus Node Disease." J Cardiovasc Electrophysiol.
- van Oppen, A. C., I. van der Tweel, et al. (1994). "Reproducibility of estimated cardiovascular function by transthoracic bioimpedance cardiography in healthy volunteers." Int J Biomed Comput **37**(1): 15-8.
- Videen, J. S., S. K. Huang, et al. (1986). "Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing, and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography." Am J Cardiol **57**(15): 1305-8.
- Voelker, W. (2004). "Strukturierter Datensatz zur Befunddokumentation in der Echokardiographie – Version 2004." Z Kardiol 93:987–1004 (2004) DOI 10.1007/s00392-004-0182-1.
- Wang, Y., D. R. Haynor, et al. (2001). "A finite-element study of the effects of electrode position on the measured impedance change in impedance cardiography." IEEE Trans Biomed Eng **48**(12): 1390-401.

- Wiegand, U. K. (2008). "[Avoidance of ventricular pacing in patients with sinus node disease or intermittent AV block]." Herzschrittmacherther Elektrophysiol **19**(1): 3-10.
- Wilkoff, B. L., J. R. Cook, et al. (2002). "Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial." Jama **288**(24): 3115-23.
- Wu, L. Q., G. Gu, et al. (2006). "Optimization of atrioventricular delay by surface electrocardiography during dual chamber pacing." Chin Med J (Engl) **119**(6): 454-7.
- Yashar, J. J., D. L. Kitzes, et al. (1980). "Atrioventricular sequential pacemakers: indications, complications, and long-term follow-up." Ann Thorac Surg **29**(1): 91-8.

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren unter anderem Prof. Schofer, Prof. Biamino und Prof. Mathey in Hamburg, in Halle(Saale) Prof. Werdan und Prof. Buerke, in Wilhelmshaven PD Dr. Schleiffer und PD Dr. Augener sowie Prof. Lauer, Prof. Geller und Dr. Hügl in Bad Berka.

9. Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Dr. B. Lauer für die Überlassung des Themas zu dieser wissenschaftlichen Arbeit und die freundliche Betreuung

Mein besonderer Dank gilt Dr. B. Hügl, der mit seiner Betreuung und Engagement den größten Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Ohne seine Anleitung und unermüdliche Geduld wäre eine Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Herrn Professor Dr. med. Geller danke ich für konstruktive Kritik und viele Hilfen, die mir die Fertigstellung dieser Dissertation ermöglichten.

Und schließlich danke ich meiner Familie, deren Liebe und Rückhalt mir die Kraft verliehen hat, diese Arbeit trotz laufender Arbeit zu einem Ende zu bringen.

10 Publikationen

Teil dieser Arbeit wurde veröffentlicht:

Y. Daralammouri, B. Hügl, H. Schmidt, R. Dunsch, H. Lemm, J. C. Geller, K. Werdan, B. Lauer: Optimierung des AV-Intervalls bei Zwei-Kammerschrittmachern mit der Impedanzkardiographie (AVOPTIM-Studie), Abstract - DGK 2008 – FT, Clin Res Cardiol 97- Suppl 1